Beitrag zur Kenntnis der räumlichen Anordnung der Seitenketten von aus Nebennieren isolierten Sterinderivaten sowie die Partialsynthese einiger dieser Stoffe

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Daniel August Prins
Dipl. Ing.-chem. E. T. H.
aus Heemstede, Holland

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1942

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546710_0029

Beitrag zur Kenntnis der räumlichen Anordnung der Seitenketten von aus Nebennieren isolierten Sterinderivaten sowie die Partialsynthese einiger dieser Stoffe

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Daniel August Prins
Dipl. Ing.-chem. E. T. H.
aus Heemstede, Holland

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1942

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 26. Februar 1942.

Prof. Dr. *A. Portmann*.
Dekan.

Herrn *Daniel August Prins* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 26. Februar 1942 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 26. Februar 1942 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Beitrag zur Kenntnis der räumlichen Anordnung der Seitenketten von aus Nebennieren isolierten Sterinderivaten sowie die Partialsynthese einiger dieser Stoffe

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

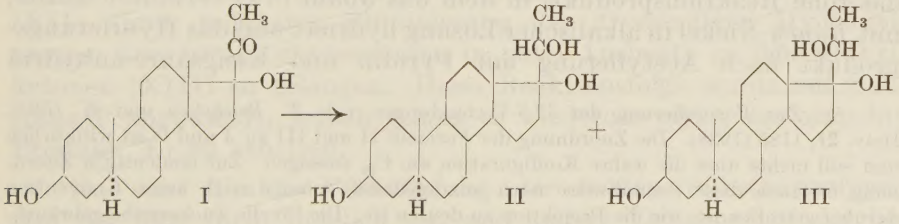
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Vol. XXIII, Fasc. Septimus (1940); Vol. XXIV, Fasc. Tertius und Quintus (1941); Vol. XXV, Fasc. Secundus (1942).

Ich möchte Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* meinen wärmsten Dank aussprechen für sein stetes Interesse und die Hilfe jeder Art, die er mir immer angedeihen liess.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Das vierte isomere Allo-pregnan-triol-(3 β, 17, 20)

Für die aus Nebennieren isolierten Substanzen K, P und S ist früher bewiesen worden[1] [2]), dass sie in 17-Stellung β-Konfiguration besitzen. Es wurde damals schon die Vermutung ausgesprochen, dass auch die Substanzen L, J und O dieselbe Konfiguration in 17-Stellung aufweisen. Dass diese drei untereinander in 17-Stellung räumlich die gleiche Anordnung besitzen, wurde früher durch Hydrierung von L (I) bewiesen[3]), wobei ein Gemisch von J (II) und O (III) entstand. J und O unterscheiden sich somit nur durch die räumliche Anordnung am C-Atom Nr. 20.



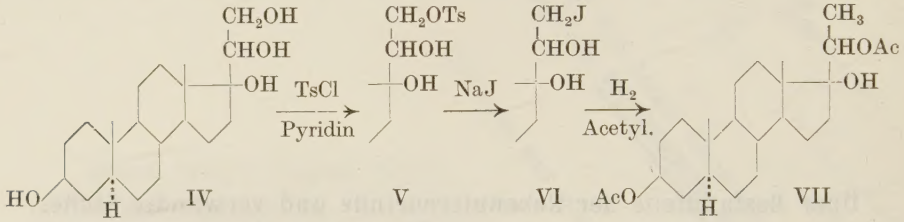
[1]) *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **21**, 546 (1938); *T. Reichstein, K. Gätzi,* Helv. **21**, 1185 (1938).

[2]) *T. Reichstein, C. Meystre, J. von Euw,* Helv. **22**, 1107 (1939).

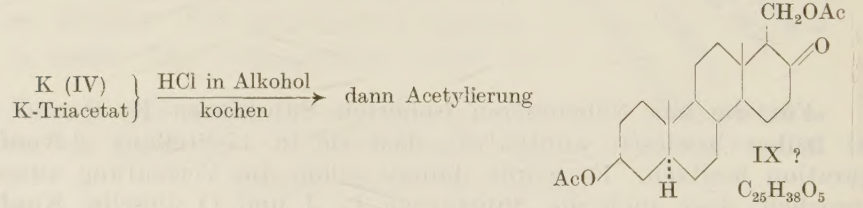
[3]) *T. Reichstein, K. Gätzi,* Helv. **21**, 1497 (1938).

Hingegen war es unsicher, ob ihnen wirklich, wie in diesen Formeln angedeutet[1]), die β-Konfiguration zukommt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Versuchen zur Klarstellung dieses Punktes.

Zunächst wurde versucht, in den Substanzen K (IV) oder P (XI) die 21-ständige Hydroxylgruppe zu eliminieren. Da diese beiden Stoffe in 17-Stellung β-Konfiguration besitzen, so sollte aus K (IV) eine der Substanzen J (II) oder O (III) und aus P (XI) die Substanz L (I) resultieren, falls sie in 17-Stellung gleich gebaut sind[2]). Die Versuche wurden in verschiedener Weise vorgenommen, führten aber nicht zum Ziel. Sie seien daher nur kurz erwähnt.



Substanz K (Ts = $CH_3—C_6H_4—SO_2—$)



Erstens wurde versucht, durch Einwirkung von etwas mehr als 1 Mol Tosylchlorid (Tosyl =p-Toluolsulfonyl) auf Substanz K (IV) das partiell in 21-Stellung tosylierte Tetrol (V) zu erhalten. Eine Reaktion fand statt, da aber das Einwirkungsprodukt nicht rein zu erhalten war, wurde es direkt mit Natriumjodid erwärmt, das rohe Reaktionsprodukt, in dem das Jodid (VI) vermutet wurde, mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung hydriert und das Hydrierungsprodukt nach Acetylierung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid

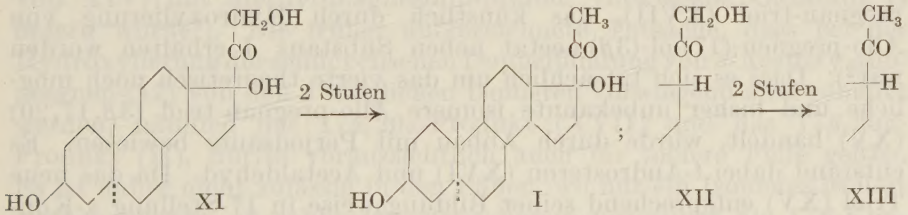
[1]) Zur Formulierung der 17β-Verbindungen vgl. *T. Reichstein* und *K. Gätzi*, Helv. **21**, 1185 (1938). Die Zuordnung der Formeln II und III zu J und O ist willkürlich und soll nichts über die wahre Konfiguration am C_{20} aussagen. Zur eindeutigen Zuordnung ist auch diese Schreibweise noch unzureichend, solange noch keine Konvention darüber getroffen ist, wie die Projektion zu deuten ist. Die für die Zuckerreihe gebräuchliche Konvention ist direkt nur brauchbar, solange die Asymmetriezentren noch mindestens ein Wasserstoffatom tragen, da nur dann die gestreckt gedachte Kohlenstoffkette eindeutig bestimmt ist. Ebensowenig ist es zulässig, bei diesen Stoffen von cis- oder trans-Verbindungen zu sprechen.

[2]) Nach den weiter unten folgenden Überlegungen sollten die Substanzen K und J sterisch gleich gebaut sein.

bei 20° auf das Vorhandensein eines Allo-pregnan-triol-(3β,17,20)-diacetates (VII) geprüft. Es konnte kein solches isoliert werden. Dagegen wurde ein in schönen Oktaedern krystallisierendes Produkt erhalten, das unter Umwandlung ab 160° bei 188—190° schmilzt und dessen Drehung $[\alpha]_D^{16} = 0{,}0°$ (Aceton) beträgt. Dasselbe Produkt erhält man, wenn man die freie Substanz K oder deren Triacetat während kurzer Zeit in einer ca. 7-proz. wässrig-alkoholischen Salzsäure-Lösung auf Siedetemperatur erhitzt und nachher mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin in der Kälte acetyliert. Die Identifikation geschah durch Mischprobe, überdies waren die beiden Substanzen dem Aussehen nach und auch im Verhalten bei der Umwandlung während des Schmelzens vollkommen gleich.

Die Analyse stimmte auf die Bruttoformel $C_{25}H_{38-40}O_5$ eines Diacetates, jedoch vermuten wir, dass die Substanz nicht mehr der Allo-pregnanreihe angehört, dass sie ihre Entstehung vielmehr einer Umlagerung verdankt und dass sie möglicherweise die Formel (IX) besitzt. Dieses Acetat (IX) liefert beim Stehen mit Semicarbazid-acetat in methanolischer Lösung allerdings kein krystallisiertes Semicarbazon. Da es uns zu weit vom Ziel führte, wurde die Substanz nicht weiter untersucht.

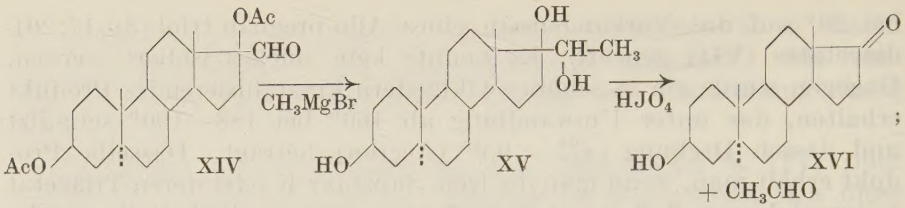
Hierauf wurde ein ähnlicher Weg, ausgehend von Substanz P (XI) versucht:

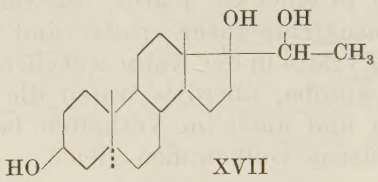


Vor kurzem sind von *Reichstein* und *Fuchs*[1]) die Bedingungen angegeben worden, unter denen es gelingt, aus Ketolen vom Typus (XII) durch reduktive Eliminierung der 21-ständigen Hydroxylgruppe über zwei Zwischenstufen in guter Ausbeute zu den Methylketonen (XIII) zu gelangen. Diese Reaktionsfolge wurde auf Substanz P angewandt, jedoch gelang es wiederum nicht, das gesuchte Produkt (L) zu erhalten.

Da eine direkte Verknüpfung der beiden Substanzgruppen also bis jetzt nicht möglich war und andere Versuche mit der besonders aussichtsreichen Substanz P wegen Materialmangel unterbleiben mussten, wurde versucht, die genannte Konfigurationsfrage auf indirektem Wege zu lösen. Dies gelang in folgender Weise:

[1]) *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 384 (1940).





Diacetat Smp. 135°

Das von *Ruzicka* und *Hofmann*[1]) beschriebene 17-Formyl-androstan-diol-(3β,17α)-diacetat, dem nach seiner Herstellung aus Vinyl-androstan-diol mit Sicherheit in 17-Stellung die α-Konfiguration zukommt, wurde mit überschüssigem Methyl-magnesiumbromid behandelt. Aus dem Reaktionsgemisch konnte durch chromatographische Trennung der Acetate das Hauptprodukt der Umsetzung in reiner Form isoliert werden. Das zugrundeliegende Triol erwies sich als verschieden von Substanz J und O, sowie auch verschieden von dem dritten bekannten stereoisomeren Allo-pregnan-triol (XVII), das künstlich durch Hydroxylierung von Allo-pregnen-(17)-ol-(3β)-acetat neben Substanz J erhalten worden war[2]). Dass es sich tatsächlich um das vierte theoretisch noch mögliche und bisher unbekannte isomere Allo-pregnan-triol (3β,17,20) (XV) handelt, wurde durch Abbau mit Perjodsäure bewiesen. Es entstand dabei *t*-Androsteron (XVI) und Acetaldehyd. Da das neue Triol (XV) entsprechend seiner Bildungsweise in 17-Stellung α-Konfiguration besitzt, so muss den Substanzen J und O entsprechend den Formeln (II) und (III) die 17β-Konfiguration zukommen. Das neben J bei der Hydroxylierung des 3β-Acetoxy-allo-pregnens-(17) mit Osmiumsäure entstehende Isomere (XVII), dessen Diacetat bei 135° schmilzt, besitzt demnach ebenfalls 17α-Konfiguration.

Die folgende Tabelle gibt die Schmelzpunkte und Drehungen der 4 Allo-pregnan-triole (3β,17,20) und ihrer Diacetate; die Konfiguration in 20-Stellung ist dabei willkürlich mit den Indices α und β bezeichnet[3]). Zum Vergleich sind auch die entsprechenden Daten

[1]) *L. Ruzicka, K. Hofmann,* Helv. **22,** 150 (1939).

[2]) *H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein,* Helv. **23,** 170 (1940).

[3]) Da die Indices α und β rein willkürlich von uns benützt wurden, sollen sie nicht mit den von *Marker* und Mitarbeitern [Am. Soc. **59,** 2291 (1937)] benützten Bezeichnungen für die isomeren 20-Oxy-pregnanderivate verwechselt werden. *Marker*'s Indices bezeichnen die Herkunft seiner Substanzen, was bei uns nicht der Fall ist.

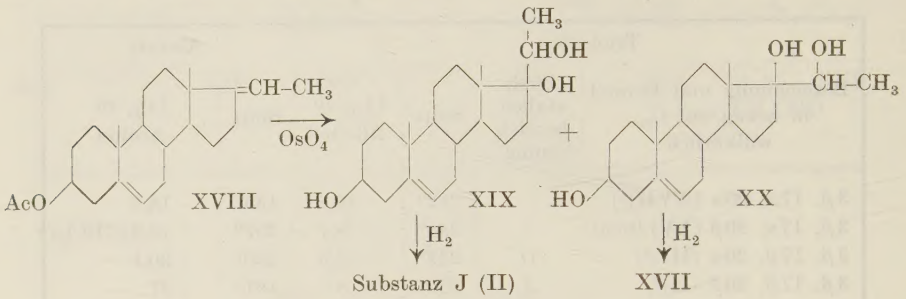
der 4 in 17- und 20-Stellung isomeren Allo-pregnan-tetrole (3β,17, 20,21) beigefügt.

Triole frei				Acetate	
Bezeichnung und Formel in bezug auf C_{20} willkürlich	Buchstaben-bezeichnung	Smp.	$[\alpha]_D$ in Alkohol	Smp.	$[\alpha]_D$ in Aceton
3β, 17α, 20α (XVII)[1])	—	212°	−18,7	135°	−18,2
3β, 17α, 20β (XV) (neu)	—	234°	− 8,7	202°	−10,9 ($CHCl_3$)
3β, 17β, 20α (III)[2])	O	222°	−12,5	250°	−30,1
3β, 17β, 20β (II)[2])	J	230°	− 8	161°	+27
Tetrole frei				Acetate	
3β, 17α, 20α, 21[3])	—	236°	0	120°	−32
3β, 17α, 20β, 21[3])	—	210°	0	150°	0
3β, 17β, 20α, 21[4])	—	283°	—	180°	0
3β, 17β, 20β, 21[5])	K	200°	0	179°	+53

Bemerkenswert ist, dass bei der *Grignard*-Reaktion von den zwei möglichen Isomeren vorwiegend nur eines gebildet wird. Es ist daher zu erwarten, dass der bisher unbekannte 17β-Aldehyd (das Isomere von XIV) mit Methyl-magnesium-bromid vorwiegend Substanz O liefern würde[6]). Die früher aufgezeichnete Tatsache, dass bei der Hydroxylierung der semicyclischen Doppelbindung von 3-Acetoxy-allopregnen-(17) von den 4 möglichen Isomeren vorwiegend zwei gebildet werden, nämlich das 17α,20α-Produkt (XVII) und das 17β,20β-Produkt (II), dürfte voraussichtlich auch für andere Fälle gelten. Es ist daher nicht zulässig in den Fällen, wo nur ein Isomeres isoliert werden konnte, zu schliessen, dass diesem unbedingt die 17β-Konfiguration zukommt, obwohl die 17β-Produkte anscheinend in grösserer Menge gebildet werden. Die beiden von *Butenandt* durch Hydroxylierung von 3β-Acetoxy-pregnadien-(5,17) erhaltenen Pregnen(5)-triole-(3β,17,20)[7]) besitzen beispielsweise an C_{17} ebenfalls verschiedene Konfiguration, denn das in grösserer Menge erhaltene Triol (Acetat Smp. 159°) gibt bei der Hydrierung Substanz J (II); es gehört somit zur 17β-Reihe und ist nach der hier verwendeten Schreibweise gemäss (XIX) zu formulieren. Das andere Triol, dessen Acetat

[1]) *H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein*, Helv. **23**, 170 (1940).
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938).
[3]) *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).
[4]) *T. Reichstein, K. Gätzi*, Helv. **21**, 1185 (1938).
[5]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938).
[6]) Versuche zur Herstellung des 17β-Aldehyds sind im Gang.
[7]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

höher schmilzt (Smp. 185°), liefert nach Hydrierung das Triol (XVII); es besitzt somit 17α-Konfiguration entsprechend Formel (XX).



Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Allo-pregnan-triol-(3β,17α,20β) (XV) aus 3β,17α-Diacetoxy-17-formyl-androstan (XIV).

Der Aldehyd (XIV) wurde nach *Ruzicka* und *Hofmann*[1]) aus Vinyl-androstan-diol-diacetat durch Ozonisierung bereitet. Es empfiehlt sich, einen Überschuss an Ozon möglichst zu vermeiden, da sonst die sauren Reaktionsprodukte in sehr erheblicher Menge anfallen. Wenn man bis zur eben auftretenden Blaufärbung ozonisiert und direkt anschliessend das noch kalte Ozonid mit Zink und Eisessig zersetzt, ist die Ausbeute an Aldehyd recht befriedigend (ca. 50%, Smp. 140—150°). Für die weitere Umsetzung wurde der Aldehyd nicht weiter gereinigt, es wurde der rohe Neutralteil verwendet, der alkalische Silberdiamminlösung in der Kälte momentan reduzierte.

Umsetzung mit Methyl-magnesium-bromid. In eine aus 280 mg Magnesium und Methylbromid bereitete ätherische Methyl-magnesium-bromid-Lösung wurde eine Lösung von 375 mg Rohaldehyd in 35 cm³ Äther zutropfen gelassen. Das unlösliche Reaktionsprodukt fiel aus. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, hierauf wurde mit 3 g Ammoniumchlorid in 20 cm³ Eiswasser zersetzt, neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wog 320 mg und war schwer löslich in Äther und leicht löslich in Methanol.

Zur Trennung wurde zunächst durch 20 Minuten langes Kochen mit 4-proz. methanolischer Kalilauge verseift, wobei eine kleine Menge saurer Bestandteile anfiel, zur Hauptsache jedoch eine Neutralfraktion vom Smp. 216—224°. Diese wurde mit 5 cm³ Pyridin und 4 cm³ Essigsäure-anhydrid durch 16-stündiges Stehen bei Zimmertemperatur acetyliert. Das in üblicher Weise gewonnene Rohacetat

[1]) Helv. **22**, 150 (1939).

wog 330 mg und gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Es wurde in wenig Benzol gelöst, mit der neunfachen Menge Pentan verdünnt, über 10 g Aluminiumoxyd *(Merck*, standardisiert nach *Brockmann)* filtriert und mit je 25 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Fraktion	Lösungsmittel	Produkt
1	Bzl.-Pentan 1 : 9	Öl
2	Pentan	Spur Öl
3	Bzl.-Pentan 1 : 3	Spur Öl
4	Bzl.-Pentan 1 : 3	Derbe Rauten, 169—170°
5	Bzl.-Pentan 3 : 1	Blättchen, 200—204°
6	„ 3 : 1	„ 190—200°
7	„ 3 : 1	„ 195—200°
8	Bzl.-Pentan 3 : 1	Blättchen und Nadeln, 190—200°
9	Bzl.-Pentan 3 : 1	Nadeln 199—202°
10	Benzol	Nadeln 196—200°
11	Benzol	Diese 3 Fraktionen gemeinsam umkrystallisiert
12	Bzl.-Äther 9 : 1	Nadeln 184—186°
13	„ 4 : 1	und Körnchen
14	Bzl.-Äther 7 : 3	Spur Öl
15	„ 1 : 1	„
16—17	Äther	Hauch
weitere	„	„

Das neue Triol-diacetat wurde aus den Fraktionen 5—8 in Form schillernder Blättchen vom Smp. 202—204° erhalten. Die Ausbeute betrug 130 mg. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 160—170° sublimiert, das Sublimat aus Äther-Pentan umkrystallisiert: Stäbchen oder flache Nadeln, Smp. 203—204° oder schillernde Blättchen, die bei 180° schwitzen, sich in Stäbchen verwandeln und bei 202—204° schmelzen. Es wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,529 mg Subst. gaben 9,220 mg CO_2 und 2,990 mg H_2O

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,6) Ber. C 71,40 H 9,60%
Gef. „ 71,30 „ 9,49%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -10{,}9 \pm 2^0$

(15,5 mg Subst. zu 1,0125 cm³ Chloroform; $c = 1{,}531$; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}17 \pm 0{,}01^0$)

Die andern Fraktionen lieferten die folgenden Nebenprodukte:

Aus der Fraktion 4 wurden 25 mg Rauten erhalten, die Smp. 169—170° zeigen, und mit 3β,17α-Diacetoxy-allo-pregnan bei der Mischprobe keine Depression gaben. (Dieses Produkt war offenbar bereits im Ausgangsmaterial als Verunreinigung enthalten.)

Die Nadeln aus den Fraktionen 9—10 zeigten mit den Blättchen der Fraktionen 5—8 und mit den Prismen der Fraktionen 11—13 eine Depression von rund 20°. Ihre Menge war sehr gering, sie wurden nicht weiter untersucht.

Auch die aus den Fraktionen 11—13 erhaltenen Prismen vom Smp. 188—190°, die sich mit den drei andern isolierten Stoffen nach Mischprobe als verschieden erwiesen, wurden wegen ihrer geringen Menge nicht weiter untersucht.

Abbau des neuen Triols mit Perjodsäure[1]). 23 mg Diacetat vom Smp. 203—204° wurden mit 0,2 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge während 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisieren des überschüssigen Alkalis mit Kohlendioxyd, Verdünnen mit etwas Wasser und Befreien vom Methanol im Vakuum fiel das freie Triol in Form von Nadeln aus. Smp. 235—236°, jeweils nach Umwandlung bei 225°. $[\alpha]_D^{21} = -8{,}7 \pm 1{,}8°$; $[\alpha]_{5461}^{21} = -11{,}6 \pm 1{,}8°$.

(7,0 mg Subst. in 1,0125 cm³ Alkohol; $c = 0{,}692$; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0{,}06 \pm 0{,}01°$; $\alpha_{5461}^{21} = -0{,}08° \pm 0{,}01°$).

Zum Abbau diente ein kleines Rundkölbchen, das mit einem doppelt durchbohrten Gummizapfen verschlossen war. Durch die eine Öffnung führte ein Glasrohr zum Einleiten von Kohlendioxyd bis auf den Boden, durch die andere ein an beiden Seiten rechtwinklig abgebogenes Glasrohr, durch das die abziehenden Gase in eine kleine Vorlage geleitet wurden. In dem Rundkolben wurden 20 mg Triol in 1 cm³ reinstem acetonfreiem Methanol gelöst und mit der Lösung von 30 mg Perjodsäure in 0,1 cm³ Wasser versetzt. Dann wurde sofort verschlossen und ein langsamer Strom von Kohlendioxyd durchgeleitet. Das abziehende Gas wurde in der Vorlage durch die Lösung von 100 mg p-Nitro-phenylhydrazin chlorhydrat in 2 cm³ Wasser geleitet, die von aussen ständig mit Eiswasser gekühlt wurde. Es wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur laufen gelassen und anschliessend noch 2 Stunden bei 40°. Dann wurde die Reaktionsmischung sowie der Inhalt der Vorlage aufgearbeitet.

Das Reaktionsgemisch wurde mit etwas Wasser versetzt, im Vakuum völlig vom Methanol befreit und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Pentan weitgehend vervollständigt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren wurden 6 mg *t*-Androsteron vom Smp. 175—176° erhalten. Die Mischprobe mit authentischem Material vom gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Depression.

Der Inhalt der Vorlage wurde im Vakuum vom überdestillierten Methanol befreit, wobei sich gelbe Nadeln abschieden. Sie wurden

[1]) *L. Malaprade*, C. r. **186**, 382 (1928).

abgenutscht, mit etwas Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus wenig Toluol umkrystallisiert. Erhalten wurden ca. 2 mg orangegelbe Nadeln vom Smp. 123—126°. Die Mischprobe mit Acetaldehyd-p-nitro-phenylhydrazon vom Smp. 125—126° lag bei 123—126°.

Hydrierung der beiden Pregnen-(5)-triol-(3,17,20)-diacetate.

Die zwei isomeren Pregnen-triol-diacetate wurden nach den Angaben von *Butenandt* und Mitarbeitern[1]) aus 3β-Acetoxy-pregnadien-(5,17) hergestellt. Durch fraktionierte Krystallisation des Trioldiacetatgemisches wurden erhalten:

a) lange Nadeln vom Smp. 159—160° (nach leichtem Sintern bei 155°) und $[\alpha]_D^{18} = -34{,}7 \pm 2°$ (c = 0,939 in Aceton), welche das 3β,17β,20β-Trioxy-pregnen-(5)-diacetat (XIX) darstellen, ferner

b) feine, zu Drusen vereinigte Nädelchen, die den Smp. 185 bis 186° und die spez. Drehung $[\alpha]_D^{16} = -72{,}6 \pm 2°$ (c = 1,363 in Aceton) zeigten und welche nach der hier benützten Nomenklatur als 3β, 17α,20α-Trioxy-pregnen-(5)-diacetat (XX) zu bezeichnen sind.

Hydrierung des Pregnen-(5)-triol-(3β,17β,20β)-diacetats a) (XIX) vom Smp. 159—160°. 110 mg Pregnen-(5)-triol-(3β,17β,20β)-diacetat (XIX) vom Smp. 159—160° [1]) wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig mit 20 mg Platin(IV)-oxyd hydriert. Bei der Krystallisation des Hydrierungsproduktes aus Äther-Pentan wurden Rauten und beidseitig zugespitzte Prismen erhalten, die sich nach Smp. 158—160° und Mischprobe mit J-Diacetat als identisch erwiesen.

Hydrierung von Pregnen-(5)-triol-(3β,17a,20α)-diacetat b) (XX) vom Smp. 185°. 70 mg Pregnen-(5)-triol-(3β,17α,20α)-diacetat (XX) vom Smp. 185° wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 20 mg Platin(IV)-oxyd hydriert. Wie im obigen Fall war die Wasserstoffaufnahme sehr rapid und nach 8 Minuten bereits praktisch beendet. Nach Krystallisation aus Äther-Pentan wurde ein in dichten Rosetten krystallisierendes Produkt vom Smp. 135—136° erhalten. Es war nach Mischprobe identisch mit dem gleich schmelzenden Diacetat von (XVII).

Versuch zur Überführung von Substanz K (IV) in Substanz J (II).

128 mg Substanz K (IV)[2]) wurden in 3 cm³ frisch über Bariumoxyd destilliertem Pyridin gelöst und 101 mg Tosylchlorid (1,5 Mol) hierauf fest eingeworfen. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde ab

[1]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938); *T. Reichstein, K. Gätzi*, Helv. **21**, 1185 (1938).

und zu umgeschwenkt und das Gemisch über Nacht bei 20° sich selbst überlassen. Es schieden sich zu Drusen vereinigte Nädelchen ab. Am andern Tag wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit kaltem Aceton ausgezogen. Der in Aceton schwer lösliche Rückstand wog 84 mg und bestand zur Hauptsache aus unverändertem Ausgangsmaterial. Der in Aceton lösliche Teil wurde mit Natriumjodid umgesetzt.

Umsetzung mit Natriumjodid. 235 mg Acetonlösliches wurden in 10 cm³ Aceton gelöst und zusammen mit 200 mg Natriumjodid während 12 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 95° erhitzt. Im Verlaufe der Reaktion schied sich Natriumtosylat in den charakteristischen Blättchen ab. Nach Beendigung der Reaktion und Abkühlen auf 20° wurde vom Bodensatz, der 100 mg wog und klar wasserlöslich war, abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand wog 85 mg.

Hydrierung mit *Raney*-Nickel. Zu dem aus 200 mg gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten Katalysator[1]) wurden die 85 mg Eindampfrückstand, in welchem das Jodid (VI) vermutet wurde, gelöst in 6 cm³ Methanol gegeben und nach Zugabe von 0,3 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme war in 30 Minuten beendet und betrug 4,2 cm³. Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat nach Entfernen des Methanols im Vakuum mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wog der Rückstand 64 mg und zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

Acetylierung. 64 mg Substanz wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst, die Lösung mit 0,7 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 57 mg Rohacetat erhalten, die über 1,7 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert wurden. Mit Benzol-Pentan 1 : 1 und Benzol wurde der Hauptteil eluiert. Nach Krystallisation aus Pentan fielen beidseitig zugespitzte kurze Stäbchen an, die bei ca. 170° unter Umwandlung in längliche, flache Blättchen sintern und bei 190—193° schmelzen. Nach Wiederverfestigung der Schmelze lag der Smp. bei 189—191°. Das Produkt zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem weiter unten beschriebenen Umlagerungsprodukt (IX) aus Substanz K.

Behandlung der Substanz K (IV) mit alkoholischer Salzsäure.

32 mg Substanz K (IV) wurden mit 0,65 cm³ einer Lösung von 1 cm³ konz. Salzsäure in 5 cm³ Feinsprit während 5 Minuten

[1]) *L. Covert, H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

gekocht. Dann wurde im Vakuum völlig zur Trockne verdampft. Der Rückstand war krystallisiert (Smp. 105—123°), wog 30 mg und zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

Acetylierung. Die 30 mg Umlagerungsprodukt wurden in 0,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung fiel das Rohacetat ölig an. Aus Äther-Pentan wurden beidseitig zugespitzte Stäbchen erhalten, die bei ca. 170° unter Umwandlung sinterten und bei 193—195° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,01 mm und 140—160° sublimiert. Der Smp. war unverändert.

2,017 mg Subst. gaben 5,295 mg CO_2 und 1,77 mg H_2O
$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,65 „ 9.82%

Die Verbrennungswerte würden besser auf die Formel $C_{25}H_{40}O_5$ passen (Ber. C 71,40 H 9,60), doch ist diese Formel wenig wahrscheinlich. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = 0{,}0° \pm 2°$ (c = 1,0125 in Aceton).

Bei der Behandlung von K-Triacetat mit alkoholischer Salzsäure unter den gleichen Bedingungen und nachfolgender Acetylierung wurde dasselbe Produkt erhalten. Die Substanz lieferte nach 24-stündigem Stehen mit Semicarbazid-acetat in methanolischer Lösung kein krystallisiertes Semicarbazon.

Versuch zur Überführung von Substanz P (XI) in Substanz L (I).

Zur Verwendung gelangte eine aus Nebennieren isolierte Probe, die als Diacetat in fast reiner Form (Smp. über 205°) vorlag. An einer ganz reinen Probe vom Smp. 209—211° wurde noch die Drehung bestimmt, da dies bis jetzt unterblieben war. Gefunden wurde: $[\alpha]_D^{17} = -38{,}4° \pm 3°$; $[\alpha]_{5461}^{17} = -53{,}8° \pm 3°$; (c = 0,938 in Chloroform).

9,5 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}36° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{17} = +0{,}505° \pm 0{,}02°$.

61 mg P-diacetat wurden zur Verseifung in 75 cm³ Methanol gelöst, mit 2,4 cm³ einer wässerigen 5-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen[1]). Dann wurden 5 cm³ Wasser zugegeben und das Methanol im Vakuum völlig entfernt. Die ausgefallenen Krystalle wurden abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wogen sie 56 mg und schmolzen bei 170—190°. Möglicherweise war die 3-ständige Acetylgruppe nur teilweise verseift, was für die folgende Umsetzung ohne Belang ist.

[1]) *T. Reichstein, J. von Euw,* Helv. **21**, 1181 (1938).

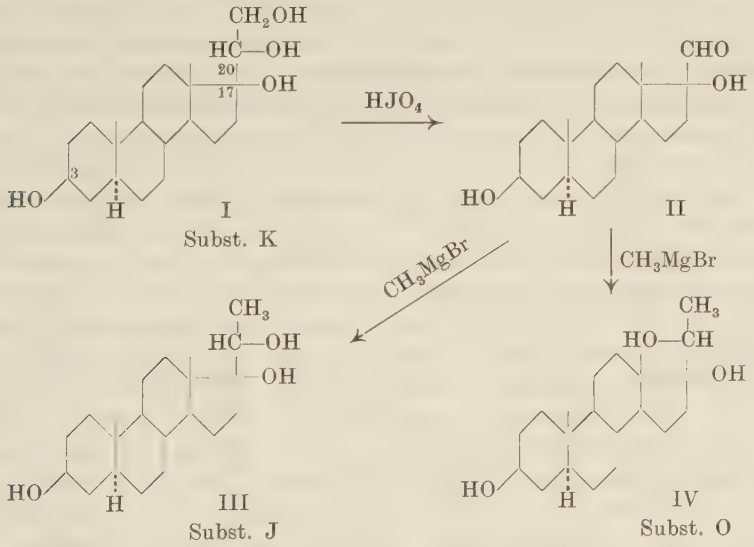
56 mg des teilweise verseiften Produktes wurden durch Lösung in Toluol und Eindampfen im Vakuum gründlich getrocknet und in 0,25 cm³ frisch destilliertem, alkoholfreiem Chloroform gelöst. Hierauf wurden 0,5 cm³ einer 10-proz. Lösung von Pyridin in Chloroform (24,4 mg Pyridin = 2,2 Mol) zugegeben und anschliessend unter Umschwenken 58 mg festes Tosylchlorid (2,2 Mol) eingetragen. Nach gutem Durchmischen wurde unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde in viel Äther aufgenommen, mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige, von Krystallen durchsetzte Rückstand wog 97 mg. Er wurde in 2 cm³ Aceton gelöst, die Lösung mit 100 mg Natriumjodid versetzt und einige Minuten gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 1,5 cm³ Eisessig gelöst, wobei sich die Lösung braun färbte. Es wurde etwas Zinkstaub zugesetzt und umgeschwenkt, bis die Farbe verschwunden war. Dann wurde bei 30° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog nur noch 29 mg. Er wurde mit 0,3 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,5 cm³ Pyridin 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wog das rohe Acetylierungsprodukt noch 23,5 mg. Es wurde über 800 mg Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptmenge liess sich mit Benzol-Äther (1 : 4) eluieren und krystallisierte aus wenig Äther in länglichen Blättchen, die bei 197—205° schmolzen. Das Produkt reduzierte alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur stark und erwies sich nach Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial. Andere Substanzen wurden nicht aufgefunden.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr.-Ing. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Überführung von Substanz K in Substanzen J und O.

Vor kurzem wurde über Versuche zur Eliminierung der 21-ständigen Hydroxylgruppe in Substanz K (I) berichtet[1]). Diese hatten den Zweck, die Konfiguration der beiden aus Nebennieren isolierten Substanzen J und O am C-Atom No. 17 festzulegen. Da sie jedoch negativ verliefen, musste die genannte Konfigurationsfrage auf indirektem Wege entschieden werden[1]). Inzwischen ist es in etwas anderer Weise nun doch gelungen, Substanz K (I) in die beiden Substanzen J (III) und O (IV) überzuführen, und zwar ohne das Asymmetriezentrum am C_{17} anzugreifen.

Wird Substanz K (I) in wässrigem Dioxan mit 1 Mol-äquiv. Perjodsäure behandelt, so entsteht in relativ guter Ausbeute der Aldehyd (II). Ein Teil davon konnte in krystallisiertem Zustand erhalten werden. Nach der Analyse liegt ein Hydrat vor; es wurde



nicht weiter geprüft, ob die Krystalle den monomeren Aldehyd oder ein Polymeres desselben darstellen. Für die weitere Umsetzung wurde das amorphe Rohprodukt verwendet, und zwar wurde es mit Methyl-

[1]) *D. A. Prins, T. Reichstein,* Helv. **23**, 1490 (1940).

magnesium-bromid behandelt. Das entstehende Reaktionsgemisch wurde in Form der Acetate getrennt. Dabei wurden neben etwas Acetat der unveränderten Substanz K (I) die Acetate von Substanz J (III) und Substanz O (IV) erhalten.

Da die genannte Umsetzung das Asymmetriezentrum am C_{17} nicht berührt, so ist damit auch auf direktem Wege bewiesen, dass die Substanzen J und O in 17-Stellung dieselbe (β)-Konfiguration besitzen wie Substanz K. Bemerkenswert ist, dass auch bei dieser Reaktionsfolge nicht wie früher vermutet[1]) zur Hauptsache Substanz O, sondern wiederum vorzugsweise Substanz J gebildet wird.

Die hier benützte Methode zur Herstellung des Aldehyds (II) erlaubt auch die Gewinnung anderer, ähnlich gebauter 17-Oxyaldehyde. Aus den Allo-pregnan-tetrolen-(3β,17α,20,21) wird das 17-Formyl-androstandiol-(3β,17α) erhalten. Ebenso lassen sich auch die in 5,6-Stellung ungesättigten Aldehyde sowie die zwei 17-Formyltestosterone bereiten. Im experimentellen Teil wird die Herstellung eines der letzteren angegeben. Die genaue Beschreibung der anderen soll in einer besonderen Mitteilung erfolgen.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

17-Formyl-androstan-diol-(3β,17β) (II).

64 mg Substanz K (I) wurden in 10 cm³ reinstem Dioxan gelöst und unter Umschwenken tropfenweise mit der Lösung von 41,5 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser und 3 cm³ Dioxan versetzt. Durch Tüpfelproben mit Mangansulfat und Phosphorsäure nach *F. Feigl*[2]) wurde festgestellt, dass nach 1 Stunde die Perjodsäure verbraucht war. Es wurde hierauf mit etwas mehr Wasser versetzt und im Vakuum fast bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals mit Wasser verdünnt, gründlich mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Soda und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum ganz getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wog 50 mg. Aus wenig Äther krystallisierten 20 mg zu Drusen vereinigter, feiner Nadeln, die bei 150—153° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -16{,}6° \pm 5°$ (c = 0,3 in Alkohol). Die Nadeln reduzierten in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur fast nicht, jedoch stark bei gelindem Erwärmen. Mit 1,4-Dioxy-naphtalin in wenig Eisessig-Salzsäure nach *Raudnitz* und *Pulvj*[3]) trat beim Erwärmen Rotfärbung ein. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

[1]) *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **23**, 1490 (1940).

[2]) *F. Feigl*, „Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen", S. 312.

[3]) *H. Raudnitz, G. Pulvj*, B. **64**, 2212 (1931); vgl. *K. Mitscher, A. Wettstein, C. Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939).

Die Substanz erwies sich jedoch als hygroskopisch; nach den Verbrennungswerten lag ein Halbhydrat vor.

4,961 mg Subst. gaben 13,22 mg CO_2 und 4,49 mg H_2O

$C_{20}H_{32}O_3$ (320,46)	Ber. C 74,95	H 10,07%
$C_{20}H_{32}O_3 + {}^1/_2\,H_2O$ (329,47)	Ber. „ 72,90	„ 10,10%
	Gef. „ 72,72	„ 10,13%

Überführung von Substanz K (I) in Substanz J (III) und Substanz O (IV).

100 mg Substanz K wurden wie oben oxydiert und gaben 80 mg rohes, neutrales Oxydationsprodukt. Dieses wurde in 3 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 15 cm³ absolutem Äther verdünnt und zu der siedenden, aus 80 mg Magnesium bereiteten ätherischen Methylmagnesiumbromid-Lösung zulaufen gelassen, wobei sich ein unlöslicher Niederschlag ausschied. Nach beendigtem Eintropfen wurde noch ${}^1/_2$ Stunde unter Rückfluss erwärmt, dann mit 1 g Ammoniumchlorid und 10 g Eis zersetzt, abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 86 mg, er wurde in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 95 mg rohes Acetatgemisch erhalten, die über 3 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt wurden.

Fraktion	cm³	Lösungsmittel	Gewicht des Eindampfrückstandes in mg
1	15	Benzol-Pentan 1 : 9	—
2	25	„ „ 1 : 4	3
3	25	„ „ 1 : 2	5
4	25	„ „ 1 : 1	6
5	25	Benzol	15
6	25	„	9
7	25	Äther-Benzol 1 : 9	8
8	25	„ „ 1 : 4	5
9	25	„ „ 1 : 2	2
10	25	„ „ 1 : 1	13
11	50	Äther	3
12	50	„	2

Die Fraktionen 2—4 wurden vereinigt und gaben aus wenig Pentan nach Animpfen mit J-Diacetat farblose Prismen vom Smp.

150—157°. Die Mischprobe mit J-Diacetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Dieses Material wurde mit den entsprechenden Anteilen aus den Fraktionen 5—8 vereinigt.

Die Fraktionen 5—8 wurden nach entsprechender Kontrolle ebenfalls vereinigt und aus wenig Äther rasch umkrystallisiert. Dabei wurden kleine Nadeln erhalten, die bei 239—241° schmolzen. Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in Pentan gelöst und mit J-Diacetat angeimpft, wobei eine reichliche Menge kleiner, derber Prismen auskrystallisierte, die bei 155—160° schmolzen.

Die Fraktion 10 gab durch Umkrystallisieren aus Äther 12 mg K-Triacetat in Form farbloser Nadeln vom Smp. 176—179° (Mischprobe).

Untersuchung des tiefschmelzenden Acetates (J-Diacetat). Die aus den Fraktionen 2—4 sowie aus den Mutterlaugen der Fraktionen 5—8 isolierten Prismen wurden vereinigt, im Molekularkolben bei 0,01 mm und 145—155° Badtemperatur sublimiert und nochmals aus wenig Pentan umkrystallisiert. Erhalten wurden 25 mg farbloser Prismen vom Smp. 158—160°. Die Mischprobe mit authentischem J-Diacetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +24{,}3^0 \pm 4^0$ ($c = 0{,}495$ in Aceton).

5,005 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{15} = +0{,}12^0 \pm 0{,}02^0$

Für natürliches J-Diacetat aus Nebennieren wurde früher gefunden: $[\alpha]_D^{19} = +24{,}6^0 \pm 1^0$ ($c = 2{,}114$ in Aceton)[1]). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,040 mg Subst. gaben 10,570 mg CO_2 und 3,380 mg H_2O
$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,58%
Gef. „ 71,40 „ 9,36%

Untersuchung des hochschmelzenden Acetates (O-Diacetat). Die bei 239—241° schmelzenden farblosen Nädelchen wurden im Hochvakuum sublimiert und nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert. Es wurden 8 mg farbloser Nädelchen erhalten, deren Schmelzpunkt aber unverändert bei 239—241° lag. Es gelang nicht, den Schmelzpunkt höher zu bringen. Die Mischprobe mit authentischem O-Diacetat vom Smp. 249—250° schmolz bei 240—248°, gab also keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = -32{,}9^0 \pm 4^0$ und $[\alpha]_{5461}^{15} = -39{,}4^0 \pm 4^0$ ($c = 0{,}280$ in Aceton).

2,830 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0{,}09^0 \pm 0{,}01^0$; $\alpha_{5461}^{15} = -0{,}11^0 \pm 0{,}01^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,356 mg Subst. gaben 14,00 mg CO_2 und 4,49 mg H_2O
$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,58%
Gef. „ 71,31 „ 9,38%

Wegen der Schmelzpunktsdifferenz wurde zur Kontrolle eine Probe natürliches O-Diacetat alkalisch verseift und das freie Triol

[1]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938).

unter genau denselben Bedingungen bei Zimmertemperatur mit Pyridin-Acetanhydrid während 16 Stunden acetyliert. Das erhaltene Diacetat schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther wieder unverändert bei 249—250°. Da frühere Analysenwerte[1]) dieser Substanz nicht zufriedenstellend waren, wurde diese Probe nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° nochmals analysiert.

4,141 mg Subst. gaben 10,82 mg CO_2 und 3,59 mg H_2O
$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,58%
Gef. „ 71,30 „ 9,70%

Für die spez. Drehung von natürlichem O-Diacetat wurde früher $[\alpha]_D^{21} = -30{,}1^0 \pm 2^0$ ($c = 1{,}097$ in Aceton) gefunden[1]).

Der um 10° zu tiefe Schmelzpunkt des aus Substanz K erhaltenen Präparates muss daher durch eine Spur einer schwer entfernbaren Verunreinigung bedingt sein. Da Drehung, Mischprobe und Analyse stimmen, so dürfte trotzdem sicherstehen, dass es sich um O-Diacetat gehandelt hat. Die relativ geringe Menge hat eine verschärfte Reinigung nicht ermöglicht.

17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17β)-on-(3).

Der aus Pregnen-(4)-triol-(17β,20β,21)-on-(3)[2])[3]) erhaltene Aldehyd krystallisierte aus Aceton-Äther in dreieckigen Blättchen, die den Smp. 142—146° zeigten. Die Silberdiammin- und die Dioxynaphtalin-Probe waren positiv, jedoch nicht so stark wie in den vorhergehenden Fällen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,140 mg Subst. gaben 8,680 mg CO_2 und 2,450 mg H_2O
$C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,41 „ 8,73%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +49{,}4^0 \pm 3^0$ ($c = 0{,}425$ in Aceton).

4,320 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}21^0 \pm 0{,}01^0$

Semicarbazon. Das aus dem Aldehyd in üblicher Weise bereitete Disemicarbazon liess sich durch Krystallisation aus Methanol in Form kleiner Nadeln gewinnen, deren Smp. über 350° lag (starke Braunfärbung bei 280—300°).

Der Analyse nach lag ein nicht ganz reines Produkt vor:

2,412 mg Subst. gaben nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° 0,372 cm³ N_2
entsprechend 17,75% N
$C_{22}H_{34}O_3N_6$ (430,54) Ber. N 19,53%

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. Ing. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

[1]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938).
[2]) *W. Logemann*, Naturw. **27**, 196 (1939).
[3]) *L. Ruzicka, Paul Müller*, Helv. **22**, 755 (1939).

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Teilsynthese des 17β-Oxy-progesterons und der Substanz L.

———

Vor kurzem wurde berichtet, dass es gelingt, aus Pregnan-Derivaten mit Glycerin-Gruppierung in der Seitenkette (z. B. I, V und IX) durch vorsichtige Einwirkung von 1 Mol.-Äquiv. Perjodsäure 17-Oxy-aldehyde (z. B. II, VI und X) zu erhalten[1]), die nun in krystallisierter Form in Ausbeuten von etwa 30—60 % gewonnen werden konnten. Sie geben beim Erwärmen mit Dioxy-naphtalin in Eisessig und Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluj*[2]) eine starke Rotfärbung, während alkalische Silberdiammin-Lösung bei Zimmertemperatur kaum, wohl aber stark bei leichtem Erwärmen reduziert wird. Die Einwirkung von Perjodsäure muss vorsichtig durchgeführt werden, da die entstehenden Aldehyde selbst gegen Perjodsäure nicht beständig sind und leicht weiter abgebaut werden. So wird aus (VI) und (X) mit Perjodsäure Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) erhalten, was einen weiteren Beweis für ihre Konstitution darstellt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die krystallisierten Aldehyde polymer sind, da sie sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimieren lassen. Entweder die Bildung verschiedener polymerer Formen oder die Tatsache, dass sie mit Wasser leicht Hydrate bilden, mag der Grund sein, warum manchmal Präparate von stark verschiedenem Schmelzpunkt erhalten werden. So konnten die schon früher[3]) beschriebenen

[1]) *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 396 (1941).

[2]) *H. Raudnitz, G. Puluj*, B. **64**, 2212 (1931); vgl. *K. Miescher, A. Wettstein, C. Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939). Diese ausgezeichnete Reaktion ist jedoch zur Verfolgung des Abbaus hier nicht brauchbar, denn bereits die Ausgangssubstanzen (V) und (IX) geben ebenfalls eine starke Rotfärbung. Die Reaktion verläuft ebenfalls positiv bei 17-Vinyl-testosteron (XII), den Diacetaten von (V) und (IX) sowie Substanz J, etwas schwächer reagiert (I).

[3]) *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 396 (1941).

Aldehyde (II) und (VI) nun durch Krystallisation aus Benzol in erheblich höher schmelzenden, wahrscheinlich wasserfreien Formen gewonnen werden, hingegen stimmten die spez. Drehungen mit den früher gefundenen weitgehend überein. In Lösung dürften diese Aldehyde jedoch wenigstens teilweise monomolekular sein, da ihre Reaktionen, z. B. der oben genannte Abbau mit Perjodsäure, sich nur mit den monomolekularen Formeln leicht erklären lassen. Wir beschreiben in dieser Mitteilung die Resultate, die bei ihrer Umsetzung mit Diazomethan in Dioxan-Äther-Lösung erhalten wurden.

Es ist bekannt, dass Aldehyde (R–CHO) auf diesem Wege oft in Methylketone (R–CO–CH_3) übergeführt werden können[1]), während in anderen Fällen hauptsächlich Äthylen-oxyde

gebildet werden[2]). Die oben genannten 17-Oxy-aldehyde der Androstan-Reihe reagierten verschieden mit Diazomethan.

Interessanterweise lieferten die 17 β-Oxy-aldehyde (II) und (VI) in Ausbeuten von etwa 20—30 % als einzige in reinem Zustand isolierbare Reaktionsprodukte die entsprechenden Methylketone (III) und (VII). (VII) erwies sich als identisch mit dem zuerst von *Pfiffner* und *North*[3]) und nun auch in diesem Laboratorium[4]) aus Nebennieren isolierten 17 β-Oxy-progesteron, dessen Konfiguration in 17-Stellung bisher allerdings nicht bewiesen war (vgl. [4])). Durch obige sterisch eindeutig verlaufende Partialsynthese wird die Konfiguration dieses Stoffes sichergestellt. Der oxydative Abbau liefert, wie schon *Pfiffner* und *North* feststellten, Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). Das Methylketon (III) wurde in Form seines Acetats (IV) charakterisiert und erwies sich erwartungsgemäss als identisch mit dem Acetat der Substanz L, die in letzter Zeit bereits auf zwei verschiedenen Wegen teilsynthetisch bereitet wurde[5])[6]). Da aber beide recht mühsam sind, ist die hier beschriebene Reaktion trotz der relativ schlechten Ausbeuten als der weitaus bequemste Weg zu ihrer Gewinnung zu betrachten.

Einen anderen Verlauf nahm die Reaktion beim 17 α-Oxy-aldehyd (X), der mit Diazomethan schwerer reagierte als die zwei oben ge-

[1]) *H. Meyer*, M. **26**, 1295 (1905); B. **40**, 847 (1907); *F. Schlotterbeck*, B. **40**, 479 (1907); **42**, 2559 (1909). Vgl. auch die Sammelreferate *A. B. Grevenstuk*, Chem. Weekblad **37**, 632, 643 (1940), sowie *B. Eistert*, Z. angew. Ch. **54**, 99, 124 (1941).

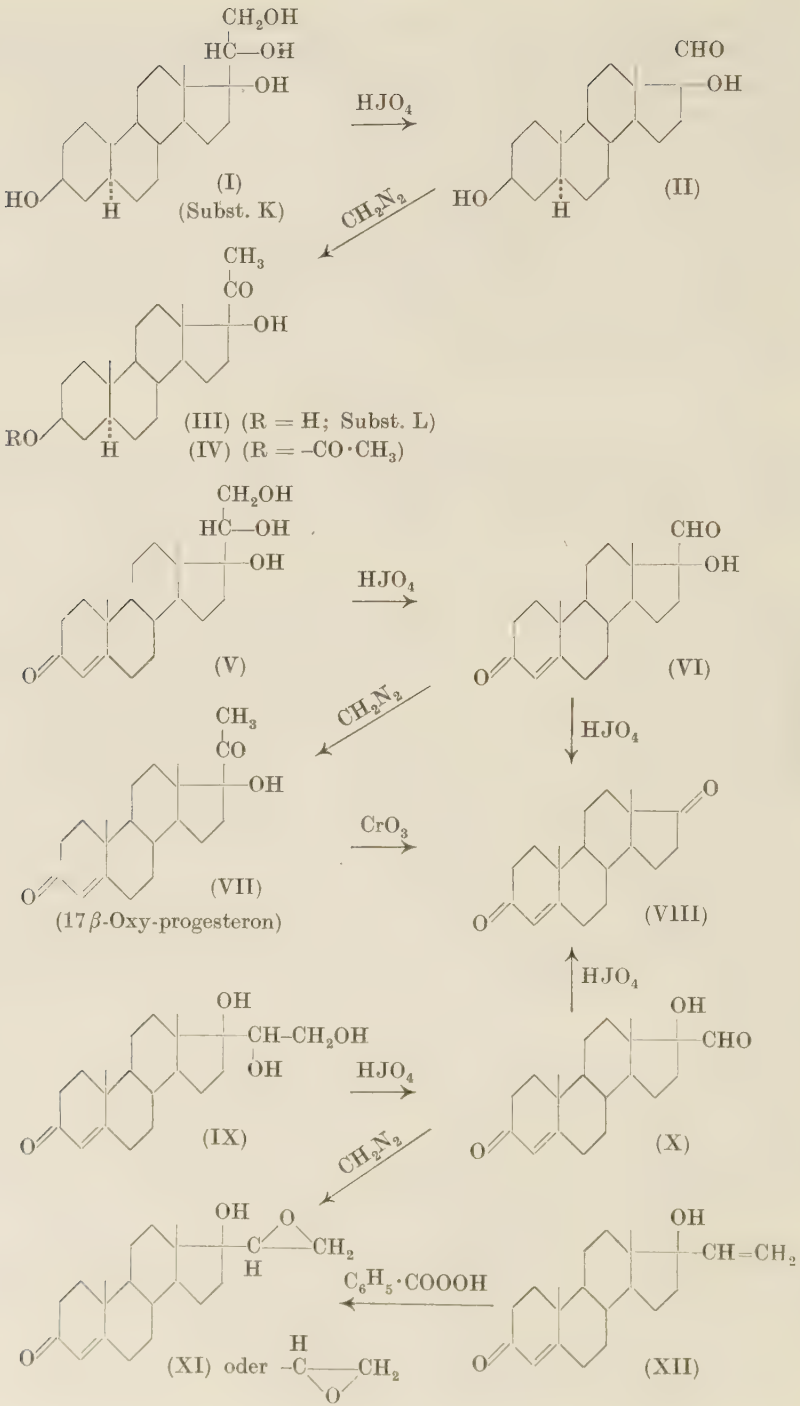
[2]) *F. Arndt*, Z. angew. Ch., **40**, 1099 (1927); *F. Arndt, B. Eistert, W. Partale*, B. **61**, 1107 (1928); *F. Arndt, B. Eistert*, B. **61**, 1118 (1928); *F. Arndt, B. Eistert, W. Ender*, B. **62**, 44 (1929); *E. Mosettig*, B. **61**, 1391 (1928); **62**, 1271 (1929); *H. Meerwein, W. Burneleit*, B. **61**, 1840 (1928). Vgl. ferner die unter 1) genannten Zusammenstellungen.

[3]) *J. J. Pfiffner, H. B. North*, J. Biol. Chem. **132**, 459 (1940).

[4]) *J. v. Euw, T. Reichstein*, Helv. **24**, 879 (1941).

[5]) *J. v. Euw, T. Reichstein*, Helv. **24**, 418 (1941).

[6]) *P. Hegner, T. Reichstein*, Helv. **24**, 828 (1941).


CH2OH
HC—OH
OH
HO
H
(I)
(Subst. K)
HJO4
CH2N2
CHO
OH
HO
H
(II)
CH3
CO
OH
RO
H
(III) (R = H; Subst. L)
(IV) (R = –CO·CH3)
CH2OH
HC—OH
OH
O
(V)
HJO4
CHO
OH
O
(VI)
CH2N2
HJO4
CH3
CO
OH
O
(VII)
(17β-Oxy-progesteron)
CrO3
O
O
(VIII)
HJO4
OH
CH–CH2OH
OH
O
(IX)
HJO4
OH
CHO
O
(X)
CH2N2
OH
O
C
CH2
H
(XI) oder
H
C
CH2
O
C6H5·COOOH
OH
CH=CH2
O
(XII)

nannten 17 β-Oxy-aldehyde, sodass auch nach zweitägiger Einwirkung die Hauptmenge des Ausgangsmaterials nicht angegriffen war. Aus den in Reaktion getretenen Anteilen wurde, am besten nach Vorreinigung durch Oxydation mit Perjodsäure, ein einheitlicher Stoff vom Smp. 200° erhalten, der keine Aldehydreaktionen gab und gegen Chromsäure bei Zimmertemperatur recht stabil war, also kein Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) lieferte. Dies deutet darauf hin, dass kein Methylketon vorlag. Da derselbe Stoff auch aus 17 α-Vinyltestosteron (XII) mit Perbenzoesäure gewonnen wurde, dürfte es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass es sich bei ihm um eines der zwei theoretisch möglichen, in 20-Stellung stereoisomeren Äthylenoxyde (XI) handelt[1]). Es scheint somit, dass die Aldehyde der 17 β-Oxy-Reihe mit Diazomethan vorzugsweise Methylketone, diejenigen der 17 α-Oxy-Reihe hauptsächlich Äthylen-oxyde liefern, soweit sie mit diesem Reagens überhaupt in Reaktion treten.

Unterliess man nach Einwirkung des Diazomethans und Abtrennung der Hauptmenge des Ausgangsmaterials die Vorreinigung mit Perjodsäure, so liessen sich durch chromatographische Trennung ausser (XI) noch zwei andere Substanzen isolieren, deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss (Holland) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

17-Formyl-androstan-diol-(3 β,17 β) (II).

200 mg Substanz K (Allo-pregnan-tetrol-(3 β,17 β,20 β,21)) (I) wurden, wie früher beschrieben[2]), in 25 cm³ Dioxan mit der Lösung von 130 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser oxydiert. Die Aufarbeitung gab 145 mg neutrales Rohprodukt, das durch Umkrystallisieren aus Benzol 58 mg farbloser Prismen vom Smp. 187—190° lieferte. Wie das früher beschriebene[2]) bei 150—153° schmelzende Präparat reduzierte es alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur fast nicht, stark und rasch jedoch beim Erwärmen auf 40—50°. Erhitzen mit 1,4-Dioxy-naphtalin in Eisessig-Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluj* (loc. cit.) gab starke Rotfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

4,866 mg Subst. gaben 13,355 mg CO_2 und 4,250 mg H_2O (*Schoeller*)

$C_{20}H_{32}O_3$ (320,45) Ber. C 74,95 H 10,07%
Gef. „ 74,92 „ 9,78%

Acetat der Substanz L (IV) aus (II).

58 mg krystallisierter Aldehyd (II) wurden in 35 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der trockenen ätherischen Diazomethanlösung aus

[1]) Die Analysenresultate lieferten allerdings in beiden Fällen etwas zu tiefe Kohlenstoffwerte, wofür wir keine einfache Erklärung haben.

[2]) *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 397 (1941).

1 g Nitroso-methyl-harnstoff versetzt und zwei Tage unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die stark gelbe Lösung wurde zunächst auf dem Wasserbad eingeengt und hierauf im Vakuum völlig zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde zur Acetylierung in 0,5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (87 mg) wurde über eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Benzol sowie mit Benzol-Äther (4:1) erhaltenen Eluate krystallisierten beim Eindampfen weitgehend. Sie wurden vereinigt, im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 150° Badtemperatur sublimiert und anschliessend aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Erhalten wurden 12 mg farbloser Nadeln, die bei 187—189° schmolzen und bei der Mischprobe mit authentischem L-Acetat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +15{,}9^0 \pm 4^0$ (c = 0,568 in Aceton).

5,746 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}09^0 \pm 0{,}02^0$

Dies steht in guter Übereinstimmung mit früher gefundenen Werten.

Bei der Chromatographie wurde noch eine reichliche Menge relativ schwer eluierbares Material erhalten, das erst mit Aceton von der Säule abgelöst werden konnte. Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan gab verschiedene unscharf bei etwa 220—280° schmelzende Fraktionen, die im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimierbar waren und nicht weiter untersucht wurden.

Die öligen Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (II) (87 mg) gaben bei ganz analoger Verarbeitung nochmals 13 mg reines L-Acetat, sodass die Ausbeute aus 200 mg Substanz K total 25 mg betrug.

17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17β)-on-(3) (VI)[1].

200 mg Pregnen-(4)-triol-(17β,20β,21)-on-(3) (V)[2][3] wurden in 11 cm³ Dioxan gelöst und mit der Lösung von 135 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser versetzt. Unter gelegentlichem Umschütteln wurde 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf keine Perjodsäure mehr nachweisbar war. Die Mischung wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur weitgehend eingeengt, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natrium-

[1]) *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 397 (1941).
[2]) *W. Logemann*, Naturw. **27**, 196 (1939).
[3]) *L. Ruzicka, P. Müller*, Helv. **22**, 755 (1939).

sulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wog 138 mg. Umkrystallisieren aus Dioxan-Äther gab 95 mg farblose derbe Prismen vom Smp. 162—164°, die alkalische Silberdiamminlösung bei 40° rasch und stark reduzierten und beim Erwärmen mit 1,4-Dioxynaphtalin in Eisessig-Salzsäure eine starke Rotfärbung gaben. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +47{,}7^0 \pm 2^0$ (c = 0,964 in Aceton).

9,760 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}46^0 \pm 0{,}02^0$

Dieser Wert stimmt also weitgehend mit dem früher[1]) für das bei 142—146° schmelzende Präparat gefundenen überein. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

5,137 mg Subst. gaben 14,210 mg CO_2 und 4,080 mg H_2O (*Schoeller*)
$C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,50 „ 8,89%

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 20 mg krystallisierter Aldehyd (VI) wurden in 1,5 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 25 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Es krystallisierten 12 mg farbloser Stäbchen, die im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck und 140° Badtemperatur sublimiert wurden. Sie schmolzen hierauf bei 172—174° und gaben bei der Mischprobe mit authentischem Androsten-(4)-dion-(3,17) keine Schmelzpunktserniedrigung.

17β-Oxy-progesteron (VII) aus (VI).

95 mg krystallisiertes 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17β)-on-(3) (VI) wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit der trockenen ätherischen Lösung von Diazomethan aus 1 g Nitroso-methyl-harnstoff versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 36 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde eingeengt, im Vakuum zur Trockne gedampft und nach der Durchlaufmethode über 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (4:1 und 2:1) erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan und lieferten flache Nadeln, die bei etwa 210° schmolzen. Die amorphen Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (VI) aus 200 mg (V) wurden ganz gleich mit Diazomethan behandelt und gaben bei der chromatographischen Reinigung noch weitere Mengen desselben krystallisierten Produkts. Das vereinigte Material wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 170—180° Badtemperatur sublimiert und aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Es wurden 33 mg farblose, rhombische oder sechseckige Plättchen erhalten, die bei langsamem Erhitzen bei 218—220°

[1]) *D. A. Prins, T. Reichstein,* Helv. **24**, 396 (1941).

schmolzen. Eine Probe des reinsten Naturprodukts[1]) schmolz unter denselben Bedingungen genau gleich, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Bei stark verriebenen Proben wurde die früher beschriebene Umwandlung[1]) ebenfalls beobachtet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +98{,}8^0 \pm 5^0$ (c = 0,496 in Aceton).

5,032 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}49^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,122 mg Subst. gaben 11,485 mg CO_2 und 3,360 mg H_2O (*Schoeller*)

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
Gef. „ 76,04 „ 9,12%

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 8 mg des synthetischen 17 β-Oxy-progesterons (VII) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,3 cm³ einer 2-proz. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig (= 6 mg CrO_3) versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Saure Oxydationsprodukte wurden nicht erhalten. Die neutrale Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt, wobei die Hauptmenge in Form schiefwinkliger Blättchen auskrystallisierte und sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies. Die Mutterlaugen wurden chromatographiert, wobei sich neben weiterem unverändertem Ausgangsmaterial 0,5 mg reines Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) isolieren liessen. Diese krystallisierten aus Äther-Pentan in kleinen Nadeln vom Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit authentischem Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17α)-on-(3) (X).

200 mg Pregnen-(4)-triol-(17α,20β,21)-on-(3) (IX)[2])[3]) wurden in 33 cm³ (!) Dioxan gelöst, mit der Lösung von 135 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser und 3 cm³ Dioxan versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde wie bei (VI) beschrieben aufgearbeitet. Beim Umkrystallisieren des rohen Neutralprodukts aus Aceton-Äther wurden zunächst 10 mg unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 225—235° erhalten. Die weiteren Fraktionen lieferten 120 mg des gesuchten Aldehyds in Form flacher, beidseitig zugespitzter Prismen vom Smp. 133—135°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +80{,}8^0 \pm 2^0$ (c = 1,151 in Aceton).

11,648 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}93^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

5,095 mg Subst. gaben 14,150 mg CO_2 und 4,060 mg H_2O (*Schoeller*)

$C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,78 „ 8,92%

[1]) *J. v. Euw, T. Reichstein*, Helv. **24**, 879 (1941).
[2]) *A. Serini, W. Logemann*, B. **71**, 1362 (1938).
[3]) Zur Bezeichnung der Konfiguration in 20-Stellung vgl. eine demnächst erscheinende Publikation von *Reich, Montigel* und *Reichstein*.

Sublimationsversuch. Der folgende Versuch zeigt, dass der Aldehyd (X) im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimierbar ist. Eine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 130—150° Badtemperatur während 20 Minuten erwärmt. Dabei sublimierten etwa $^2/_3$ des Materials. Das Sublimat gab beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther farblose Prismen vom Smp. 200—202°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +64{,}9^0 \pm 2^0$ (c = 1,002 in Aceton).

10,142 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}65^0 \pm 0{,}01^0$

Die Substanz reduzierte alkalische Silberdiamminlösung bei leichtem Erwärmen noch deutlich, die Reaktion mit 1,4-Dioxynaphtalin fiel aber negativ aus.

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 23 mg krystallisierter Aldehyd (X) wurden, wie bei (VI) beschrieben, mit Perjodsäure abgebaut und gaben 15 mg reines Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) vom Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit authentischem Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Umsetzung von 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17α)-on-(3) (X) mit Diazomethan.

A. Aufarbeitung ohne Nachoxydation mit Perjodsäure. 80 mg 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17α)-on-(3) (X) vom Smp. 133—135° wurden in 1 cm³ Dioxan gelöst, mit der trockenen ätherischen Diazomethanlösung aus 1 g Nitroso-methyl-harnstoff vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluss während 60 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde auf dem Wasserbad eingeengt und zuletzt im Vakuum zur Trockne gedampft. Der verbleibende Rückstand (85 mg) wurde über 2,7 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Es wurde mit je 10 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Frakt. N°	Elutionsmittel	Form und Smp. der Rohkrystalle
1	Benzol-Pentan (1 : 1)	—
2	absolutes Benzol	Nadeln Smp. 190—201°
3	Benzol-Äther (4 : 1)	„ „ 185—196°
4	„ „ (2 : 1)	„ „ 168—173°
5	„ „ (2 : 1)	dreieckige Plättchen
6	„ „ (1 : 1)	wenig Plättchen
7	„ „ (1 : 1)	Spur Plättchen
8	Äther	—
9	„	—
10	Aceton	wenig, amorph
11	„	Spur, amorph

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 170—190° Badtemperatur sublimiert.

Durch anschliessende Krystallisation aus Äther-Pentan wurden 25 mg Nadeln vom Smp. 192—196° erhalten. Auch wiederholtes Umkrystallisieren vermochte den Schmelzpunkt nicht zu verbessern. Die Substanz reagierte weder mit 1,4-Dioxy-naphtalin noch mit alkalischer Silberdiamminlösung und erwies sich in Eisessiglösung gegen Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur weitgehend beständig. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +73{,}0^0 \pm 2^0$ (c = 1,028 in Aceton).

10,408 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}75^0 \pm 0{,}02^0$

Nach Mischprobe handelt es sich um das 20,21-Oxydo-pregnen-(4)-ol-(17α)-on-(3) (XI) (Analyse vgl. unter B).

Die Fraktion 4 wurde für sich umkrystallisiert und lieferte 5 mg farblose Prismen, die bei 172—174° schmolzen. Die Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +60{,}6^0 \pm 10^0$ (c = 0,198 in Aceton).

2,006 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}12^0 \pm 0{,}02^0$

Auch diese Substanz reagierte weder mit Dioxy-naphtalin noch mit alkalischer Silberdiamminlösung und erwies sich auch gegen Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur als weitgehend beständig. Sie wurde nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 5—7 lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 6 mg farblose dreieckige Plättchen vom Smp. 198—202°, die bei der Mischprobe mit (XI) eine starke Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Substanz liess sich im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 175—190° Badtemperatur untersetzt sublimieren und zeigte dann einen Smp. von 200—201°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +32{,}8^0 \pm 3^0$ (c = 0,946 in Aceton).

9,578 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}31^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

4,726 mg Subst. gaben 13,160 mg CO_2 und 3,770 mg H_2O (*Schoeller*)
1,199 mg Subst. in 12,76 mg Campher gaben $\Delta = 10{,}5^0$ (E.T.H.)

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45)	Ber. C 76,31	H 9,15%	Mol.-Gew.	330,5
	Gef. „ 76.36	„ 8.93%	„ „	336.5

Die Substanz gab beim Erwärmen mit 1,4-Dioxy-naphtalin in Eisessig-Salzsäure keine Rotfärbung, reduzierte aber, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei leichtem Erwärmen kräftig. Ebenso wurde sie von Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur rasch abgebaut, wobei aber keine definierten Oxydationsprodukte isoliert werden konnten. Sie wurde nicht weiter untersucht.

B. Aufarbeitung unter Nachoxydation mit Perjodsäure zur Entfernung des unveränderten Aldehyds.

100 mg krystallisierter Aldehyd (X) vom Smp. 135—137° wurden in der oben beschriebenen Weise während 65 Stunden bei Zimmertemperatur mit Diazomethan behandelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der 106 mg wiegende Rückstand in 3 cm³ Dioxan gelöst und zur Entfernung unangegriffenen Aldehyds (X) mit einer Lösung von 110 mg Perjodsäure in 4 cm³ wässrigem Dioxan (1:1) während 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt, mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde nach der Durchlaufmethode über 3 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Bei der Elution mit Benzol-Äther (9 : 1) wurde eine reichliche Menge Androsten-dion (VIII) erhalten, das aus der Oxydation des unveränderten Ausgangsmaterials (X) stammte und bei 172—174° schmolz, ebenso wie die Mischprobe mit authentischem Material. Die mit Benzol-Äther (4 : 1 sowie 1 : 1) erhaltenen Eluate gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 5 mg farbloser Nadeln vom Smp. 200—203°, die sich nach Mischprobe mit (XI) als identisch erwiesen.

100 mg amorphe Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (X) wurden analog mit Diazomethan behandelt. Die chromatographische Trennung des mit Perjodsäure nachoxydierten Reaktionsprodukts lieferte wieder zur Hauptsache Androsten-dion, daneben weitere 10 mg derselben Nadeln vom Smp. 200—203°.

Die aus den beiden Umsetzungen erhaltenen 15 mg Nadeln wurden im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck und 170—175° Badtemperatur sublimiert. Umkrystallisieren aus Äther lieferte wiederum Nadeln vom Smp. 202—204°. Die spez. Drehung wurde nochmals bestimmt und betrug in Übereinstimmung mit obgenanntem Wert: $[\alpha]_D^{14} = +72{,}9^0 \pm 2{,}5^0$ (c = 0,851 in Aceton).

8,614 g Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0{,}62^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,268 mg Subst. gaben 9,068 mg CO_2 und 2,737 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
Gef. „ 75,72 „ 9,37%

(Da die aus (XII) erhaltene Probe fast identische Analysenwerte ergab, muss angenommen werden, dass diese Substanz entweder schwer zu trocknen ist oder in beiden Fällen kleine Mengen stark sauerstoffhaltiger Nebenprodukte enthielt, oder dass sie aus unabgeklärten Gründen bei der Verbrennung zu tiefe C-Werte lieferte.)

20,21-Oxydo-pregnen-(4)-ol-(17α)-on-(3) (XI) aus (XII).

170 mg Vinyl-testosteron (XII)[1]) wurden in 0,5 cm³ Chloroform gelöst, mit der Lösung von 80 mg Perbenzoesäure in 1 cm³ Chloroform versetzt und 24 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur

[1]) *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl,* Helv. **21**, 597 (1938).

stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Eisessig und Kaliumjodidlösung wurde der Überschuss an Perbenzoesäure mit Thiosulfat zurücktitriert, wobei sich ein Verbrauch von genau 1 Mol.-Äquiv. ergab. Das Gemisch wurde sodann mit Äther ausgeschüttelt, die Äther-Chloroformlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther (1 : 1) krystallisiert, wobei 20 mg feiner Nadeln erhalten wurden, die den Smp. 192—196° zeigten. Diese Krystalle wurden zur weiteren Reinigung über 1 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (9 : 1 und 4 : 1) erhaltenen Eluate krystallisierten aus Aceton-Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 198—200°. Sie zeigten eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{18} = +71{,}4^0 \pm 3^0$ (c = 0,742 in Aceton).

7,516 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}53^0 \pm 0{,}02^0$

Dieser Wert stimmt weitgehend mit demjenigen der aus (X) erhaltenen Nadeln überein.

Die 150 mg Mutterlaugen der oben genannten Krystalle wurden über 4,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt und gaben nochmals 19 mg der farblosen Nadeln vom Smp. 200—203°. Die reichlichen Mengen tiefer schmelzenden Materials enthielten möglicherweise das stereoisomere Oxyd, wurden aber nicht weiter untersucht. Die Krystalle wurden zur Analyse 4 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt. Auch unter diesen Umständen gab dieser Stoff wiederum denselben, um etwa 0,6 % zu tief befundenen C-Wert.

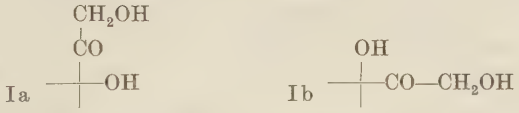
3,052 mg Subst. gaben 8,472 mg CO_2 und 2,455 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
Gef. „ 75,74 „ 9,00%

Die Mikroanalysen wurden teils von Hrn. Dr. Ing. *A. Schoeller*, Berlin, teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

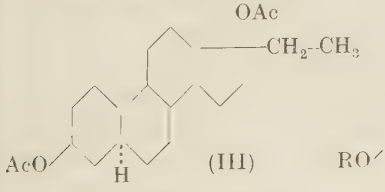
Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20) und Versuche zur Herstellung anderer 17α-Oxy-pregnan-Derivate mit Dioxy-aceton-Gruppierung.

Vor kurzem wurde eine Methode zur Herstellung von Pregnan-Derivaten mit Dioxy-aceton-Gruppierung an Ring D beschrieben[1]), die sterisch der 17β-Oxy-Reihe (Ia) angehören. Es sollte nun versucht werden, auch analoge Vertreter der 17α-Oxy-Reihe (Ib) zu gewinnen.

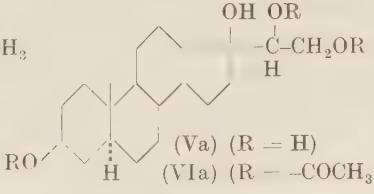


Dieses Ziel konnte bisher nur teilweise erreicht werden, indem ein Vertreter dieser Gruppe, das Allopregnan-triol-(3 β, 17 α, 21)-on-(20) (XXI) bzw. sein Diacetat (X) und sein Triacetat (XII) teilsynthetisch hergestellt wurden.

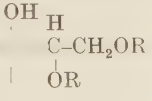
Als Ausgangsmaterial diente Allopregnen-(20)-diol-(3β,17α)-diacetat (II)[2]), das nach *Criegee*[3]) mit Osmiumtetroxyd zum Gemisch der zwei in 20-Stellung isomeren Osmium-ester (IVa) und (IVb) umgesetzt wurde. *Serini* und Mitarbeiter[4]) haben die analoge Reaktion mit dem entsprechenden freien Diol ausgeführt und nach reduktiver Spaltung die zwei entstehenden Tetrole (Va) und (Vb) in Form der Triacetate (VIa) und (VIb) rein erhalten. Da beabsichtigt war, aus den Osmium-estern zu den zwei isomeren Diacetaten (VIIa) und



(III)



(Va) (R = H)
(VIa) (R = $-COCH_3$)



(Vb) (R = H)
(VIb) (R = $-COCH_3$)

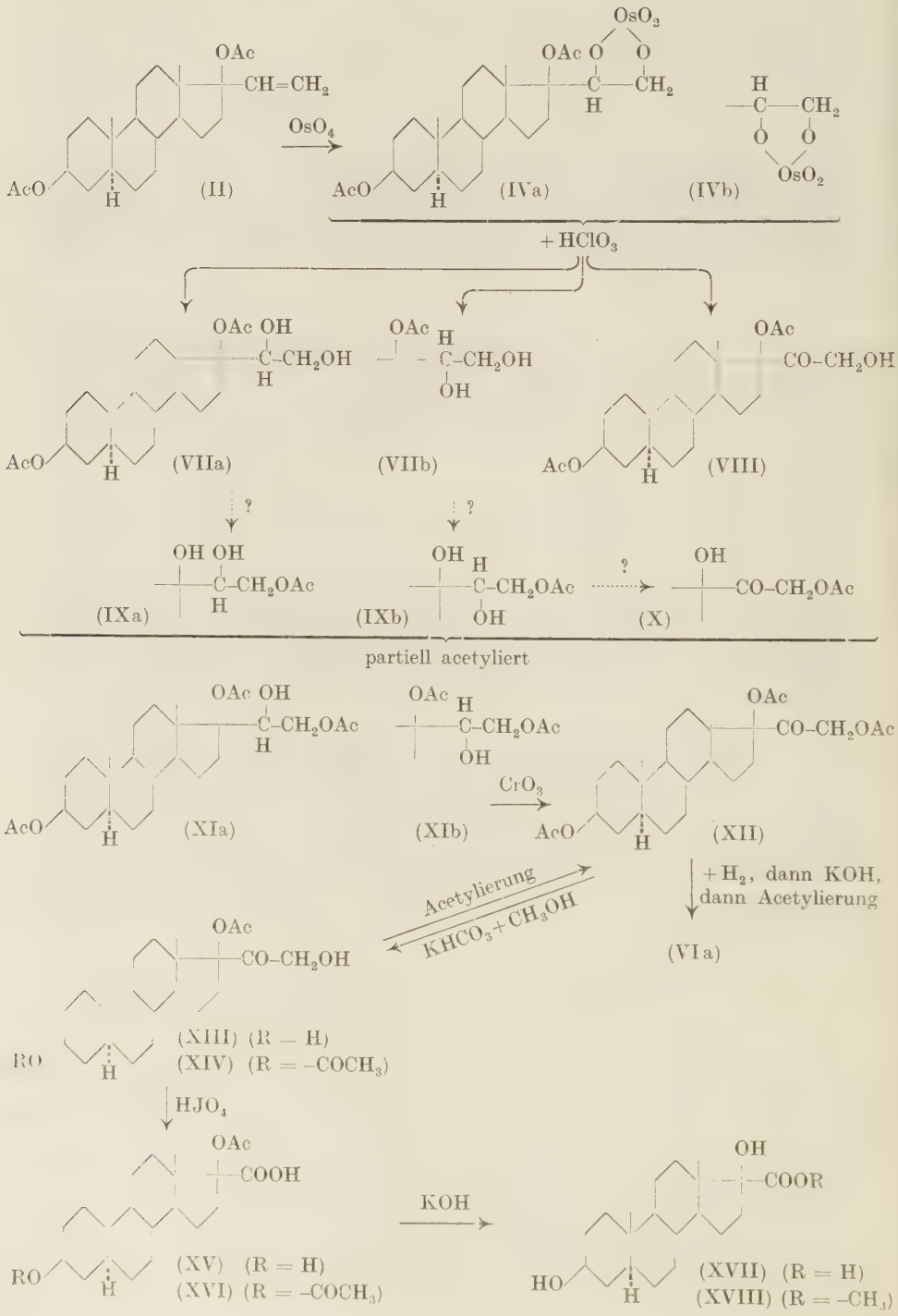
---

[1]) *J. v. Euw, T. Reichstein*, Helv. **23**, 1114, 1258 (1940); *H. G. Fuchs, T. Reichstein*, Helv. **24**, 804 (1941).

[2]) *L. Ruzicka, K. Hofmann*, Helv. **22**, 150 (1939).

[3]) *A. Criegee*, A. **522**, 75 (1936).

[4]) *A. Serini, W. Logemann*, B. **71**, 1362 (1938); *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).


OAc
CH=CH2
AcO
H
(II)
OsO4
OsO3
OAc O O
C
CH2
H
(IVa)
H
C
CH2
O O
OsO2
(IVb)
+HClO3
OAc OH
C-CH2OH
H
(VIIa)
OAc H
C-CH2OH
OH
(VIIb)
OAc
CO-CH2OH
(VIII)
?
OH OH
C-CH2OAc
H
(IXa)
OH H
C-CH2OAc
OH
(IXb)
OH
CO-CH2OAc
(X)
partiell acetyliert
OAc OH
C-CH2OAc
H
(XIa)
OAc H
C-CH2OAc
OH
(XIb)
CrO3
OAc
CO-CH2OAc
(XII)
+H2, dann KOH,
dann Acetylierung
Acetylierung
KHCO3+CH3OH
(VIa)
OAc
CO-CH2OH
RO
(XIII) (R = H)
(XIV) (R = -COCH3)
HJO4
OAc
COOH
(XV) (R = H)
(XVI) (R = -COCH3)
KOH
OH
COOR
HO
(XVII) (R = H)
(XVIII) (R = -CH3)

(VIIb) zu gelangen, musste von der üblichen reduktiven Spaltung mit Sulfit in unserem Falle abgesehen werden, da diese stets mit weitgehender Verseifung der Acetylgruppen verbunden ist. Das Gemisch der Osmium-ester (IVa) und (IVb) wurde daher in ätherischer Lösung durch mehrstündiges Schütteln mit wässriger Chlorsäure gespalten. Es entstand dabei ein kompliziertes Gemisch von Substanzen, das, wie sich aus dem Folgenden ergibt, wahrscheinlich zur Hauptsache die beiden Diacetate (VIIa) und (VIIb) sowie bereits etwas Allopregnan-triol-(3 β,17 α,21)-on-(20)-diacetat-(3,17) (VIII) enthielt. Es war also durch die Einwirkung der Chlorsäure bereits teilweise Bildung einer Ketogruppe in 20-Stellung erfolgt. Ausserdem enthielt das Rohprodukt wahrscheinlich die durch Umesterung entstandenen Stoffe (IXa), (IXb) und (X) und vielleicht noch (XIa), (XIb) und (XII).

Versuche zur direkten Trennung dieses Gemisches verliefen unbefriedigend. Immerhin liess sich dabei eine kleine Menge eines Diacetats (IXa) oder (IXb) fassen, dessen Konstitution sich daraus ergibt, dass es beim oxydativen Abbau mit Chromsäure Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat liefert. Dieses Produkt ist offenbar durch Acetylwanderung entstanden.

Etwas leichter gelingt eine Trennung, wenn das rohe Gemisch zunächst partiell mit wenig mehr als der für 1 Mol berechneten Menge Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert wird. Teils durch direkte Krystallisation, besser durch chromatographische Trennung liess sich dann vor allem das gut krystallisierte Allopregnan-tetrol-(3 β,17 α,20 α,21)-triacetat-(3,17,21) (XIa) isolieren. Daneben wurde auch stets bereits das leicht gallertig ausfallende, aber doch krystallisierbare Allopregnan-triol-(3 β,17 α,21)-on-(20)-triacetat (XII) erhalten. In einem Versuch liess sich auch eine kleine Menge Allopregnan-triol-(3 β,17 α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) fassen, dessen Entstehung auf einer vorhergehenden Acetylwanderung beruhen muss. Ferner wurde noch ein hochschmelzender Stoff aufgefunden, der nach den Analysenresultaten ein Allopregnan-tetrol-tetracetat oder einen isomeren Stoff darstellt, jedoch nicht das Tetracetat von (Va) oder (Vb), wie aus dem Verseifungsergebnis hervorgeht. Er wurde nicht weiter untersucht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in dem Gemisch noch reichliche Mengen des Triacetats (XIb) anwesend sein dürften, doch ist seine Abscheidung in krystallisierter Form nicht gelungen.

Von den krystallisierbaren Anteilen stellen die Triacetate (XIa) und (XII) die Hauptprodukte dar. Durch Oxydation mit Chromsäure lässt sich (XIa) leicht in das gesuchte Dioxy-aceton-Derivat (XII) überführen. Es wurde weiter versucht, ob sich die Aufarbeitung für die Bereitung des letzteren noch etwas erleichtern lässt, wenn das

partiell acetylierte Gemisch zuerst mit Chromsäure oxydiert und erst dann chromatographisch getrennt wird. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Die Konstitution von (XIa) ergibt sich einerseits aus dem genannten Umstand, dass es mit Chromsäure in (XII) übergeführt wird. Dies ist übrigens die einzige Möglichkeit, um es von dem isomeren Triacetat (VIa) zu unterscheiden, denn es zeigt denselben Schmelzpunkt und dieselbe spez. Drehung wie dieses und gibt bei der Mischprobe damit keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Triacetat (VIa) wird aber von Chromsäure bei Zimmertemperatur nicht verändert. Ferner wird (XIa) durch energische alkalische Verseifung und anschliessende Reacetylierung in (VIa) übergeführt, wodurch seine Konfiguration bewiesen ist[1]).

Zur Sicherstellung der Konstitution von (XII) wurde dieses einerseits mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol bei Zimmertemperatur verseift. Das entstehende, nur teilweise krystallisierte Material dürfte aus einem Gemisch von (XIII) und (XIV) bestanden haben. Durch Reacetylierung wurde daraus das Ausgangsmaterial (XII) zurückerhalten. Der Abbau mit Perjodsäure gab zur Hauptsache ein Säuregemisch, voraussichtlich (XV) und (XVI), das nach energischer Verseifung mit heisser Kalilauge 3β,17α-Dioxy-ätio-allocholansäure (XVII)[2]) lieferte, die weiter als Methylester (XVIII)[2]) charakterisiert wurde, der sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material als identisch erwies. Ausserdem liess sich aus (XII) durch Reduktion mit *Raney*-Nickel unter Druck, energische Verseifung und Reacetylierung das Triacetat (VIa) gewinnen.

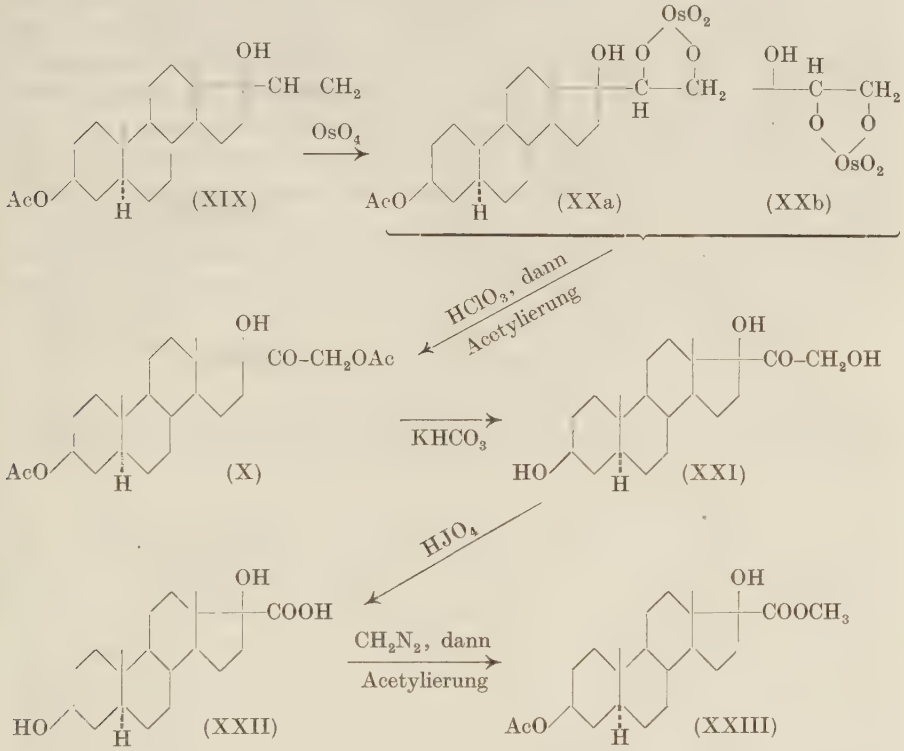
Trotz der nur mässigen Ausbeute ist der beschriebene Weg zur Gewinnung des Dioxy-aceton-Derivats (XII) recht gut brauchbar. Hingegen kann er nicht als wirkliche Lösung der eingangs gestellten Aufgabe betrachtet werden, denn das freie Oxyketon (XXI) ist damit noch nicht zugänglich. Es gelingt zwar, wie erwähnt, leicht, die in 21-Stellung befindliche Acetylgruppe durch vorsichtige Verseifung zu entfernen, auch die 3-ständige Acetylgruppe lässt sich analog, wenn auch schwerer verseifen, hingegen konnte die schwer verseifbare Acetylgruppe in 17-Stellung bisher nicht in einfacher Weise ohne Zersetzung des Stoffes abgespalten werden.

Wie oben ausgeführt, liefert die oxydative Spaltung der Osmiumester (IVa) und (IVb) nicht nur (VIIa) und (VIIb), sondern bereits eine merkliche Menge eines Dioxy-aceton-Derivats, wahrscheinlich (VIII), das nach Acetylierung des Gemisches in Form des Triacetats (XII) gefasst werden konnte. Diese auf der oxydierenden Wirkung

[1]) Bezüglich der Nomenklatur in 20-Stellung vgl. *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **23**, 1490 (1940).

[2]) *K. Miescher, A. Wettstein*, Helv. **22**, 112 (1939).

der Chlorsäure beruhende Reaktion liess sich nun auch zur Gewinnung des entsprechenden Stoffes (X) mit freier Hydroxylgruppe in 17-Stellung in folgender Weise auswerten:



Als Ausgangsmaterial diente das Allopregnen-(20)-diol-(3 β,17 α)-monoacetat-(3) (XIX)[1]), das mit Osmium-tetroxyd in das Gemisch der beiden Osmium-ester (XXa) und (XXb)[2]) übergeführt wurde. Spaltung durch Schütteln der ätherischen Lösung mit wässriger Chlorsäure lieferte ein Gemisch, aus dem sich nach Acetylierung in einer Ausbeute von 6% das gut krystallisierte Allopregnan-triol-(3 β,17 α, 21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) isolieren liess. Die Struktur desselben ergab sich aus folgendem Abbau: Verseifung mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol bei Zimmertemperatur lieferte ein Gemisch von freiem Oxyketon (XXI) und dessen 3-Monoacetat, aus dem das letztere in reiner Form abgeschieden werden konnte. Das freie Oxyketon (XXI) krystallisierte bisher nicht und wurde in rohem Zustand mit Perjodsäure oxydiert. Es entstand eine Säure, die nach Veresterung mit Diazomethan und Acetylierung bei Zimmertempe-

[1]) *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).

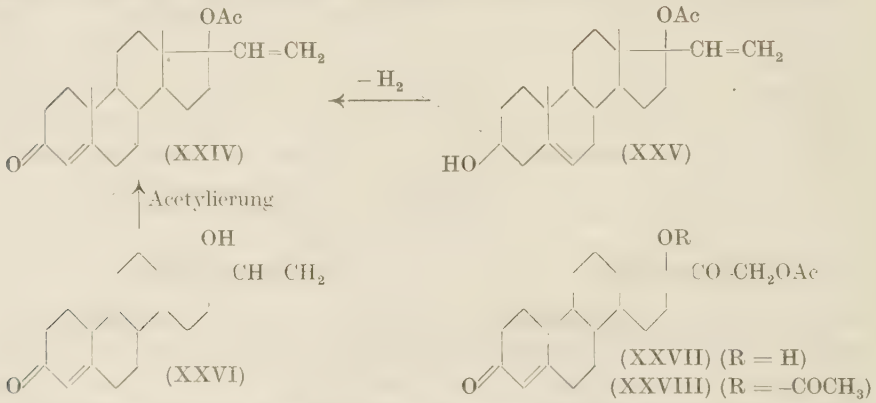
[2]) Die analogen, in 3-Stellung nicht acetylierten Osmium-ester wurden zuerst von *A. Serini* und *W. Logemann*, B. **71**, 1362 (1938) bereitet.

ratur den Methylester der 3-Acetoxy-17 α-oxy-ätio-allo-cholansäure (XXIII)[1]) lieferte, der sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material als identisch erwies[2]).

Das Diacetat (X) ist ein geeignetes Vergleichsobjekt, um den Einfluss der räumlichen Isomerie in 17-Stellung auf die spez. Drehung zu prüfen, denn es unterscheidet sich vom Diacetat der Substanz P lediglich durch diese Isomerie. Wie aus den folgenden Daten ersichtlich, ist der Unterschied beträchtlich, die 17 α-Verbindung zeigt eine um etwa 84° niedrigere spez. Drehung als das 17 β-Isomere.

	Spez. Drehung in Aceton
Allopregnan-triol-(3 β,17 α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) (= „17-Iso-P-Diacetat")	$[\alpha]_D^{19} = -55{,}7^0 \pm 2^0$
Allopregnan-triol-(3 β,17 β,21)-on-(20)-diacetat[3]) (P-Diacetat)	$[\alpha]_D^{16} = +28{,}2^0 \pm 3^0$

Es wurde noch versucht, auf ähnlichem Wege zu den entsprechenden Derivaten des Progesterons (XXVII) und (XXVIII) zu gelangen.



Zur Herstellung des als Ausgangsmaterial für eine Synthese des Diacetats (XXVIII) benötigten Pregnadien-(4,20)-ol-(17 α)-on-(3)-acetats (XXIV) wurde Pregnadien-(4,20)-ol-(17 α)-on-(3) (XXVI)[4]) energisch acetyliert. Um sicher zu sein, dass sich bei dieser Reaktion nicht etwa ein Enol-acetat gebildet hat, wurde (XXIV) auch noch durch Oxydation des Pregnadien-(5,20)-diol-(3 β,17 α)-monoacetats-(17) (XXV) nach *Oppenauer* hergestellt, das sich aus dem entsprechen-

[1]) *K. Miescher, A. Wettstein*, Helv. **22**, 112 (1939).

[2]) Wir danken Herrn Dr. *K. Miescher* für eine Probe des Vergleichsmaterials.

[3]) Die Drehung von P-Diacetat wurde früher (Helv. **23**, 1500 (1940)) in Chloroform bestimmt. Für den Vergleich wurde die Messung in Aceton wiederholt.

6,070 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}14^0 \pm 0{,}015^0$

Dies ergibt $[\alpha]_D^{16} = +28{,}2^0 \pm 3^0$ (c = 0,4961 in Aceton).

[4]) *L. Ruzicka, K. Hofmann* und *H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 597 (1938).

den Diacetat[1]) durch partielle Verseifung leicht bereiten lässt. Es entstand dabei dasselbe Monoacetat (XXIV), dessen Konstitution somit gesichert ist[2]). Die Umsetzung dieses Stoffes mit Osmiumtetroxyd verlief normal. Nach Spaltung mit Chlorsäure, partieller Acetylierung und Oxydation liessen sich zwar reduzierende Fraktionen gewinnen, das gesuchte Dioxy-aceton-Derivat (XXVIII) konnte jedoch nicht in reiner Form gefasst werden.

Auch die analoge Umsetzung von (XXVI) mit Osmiumtetroxyd, Spaltung mit Chlorsäure und Acetylierung gab reduzierende Fraktionen, jedoch auch hier konnte das gesuchte Produkt (XXVII) nicht in krystallisierter Form abgetrennt werden. Es wurden zwar kleine Mengen von zwei krystallisierten Stoffen erhalten, von denen einer sogar die richtigen Analysenwerte ergab, welchen jedoch nach Abbauversuchen eine andere Konstitution zukommt.

Experimenteller Teil.

Allopregnan-tetrol-(3β, 17α, 20α, 21)-triacetat-(3, 17, 21) (XIa) und Allopregnan-triol-(3β, 17α, 21)-on-(20)-triacetat (XII).

1,1 g Allopregnen-(20)-diol-(3β,17α)-diacetat (II)[3]) vom Smp. 154—155°, das durch partielle Hydrierung von Allopregnin-(20)-diol-(3β,17α)-diacetat[2]) gewonnen worden war und daher wahrscheinlich kleine Mengen von Allopregnan-diol-(3β,17α)-diacetat (III) (Smp. 165°) enthielt, wurde in 20 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 750 mg Osmium-tetroxyd in 5 cm³ absolutem Äther versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Tage stehen gelassen. Die Mischung hatte sich in dieser Zeit dunkelbraun gefärbt und einen schwarzen Niederschlag abgeschieden. Es wurden noch 150 cm³ frischer Äther sowie die Lösung von 2 g Kaliumchlorat in 20 cm³ Wasser und 4 cm³ 2-n. Schwefelsäure zugegeben und das Ganze 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt, wobei sich die Ätherschicht nach hellbraun aufhellte; eine völlige Entfärbung war auch nach langem Schütteln nicht zu erreichen. Die abgetrennte Ätherlösung wurde hierauf mehrmals mit kleinen Portionen 40-proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung kräftig durchgeschüttelt, bis keine Bildung von orangefarbenen Flocken mehr eintrat. (Aus diesen Auszügen lässt sich Osmat zurückgewinnen). Dann wurde sie noch mehrmals mit Sodalösung und etwas Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der braune, harzige Rückstand wog 1,3 g.

Zur partiellen Acetylierung wurde er in wenig absolutem Benzol gelöst, mit 0,45 g absolutem Pyridin und 0,44 g Essigsäure-anhydrid

[1]) *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl,* Helv. **21**, 597 (1938).
[2]) Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. *C. Montigel* ausgeführt.
[3]) *L. Ruzicka, K. Hofmann,* Helv. **22**, 150 (1939).

versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,3 g) wurde chromatographisch nach der Durchlaufmethode über eine mit Petroläther bereitete Säule von 40 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Gewicht des Eindampfrückstandes	Smp. der rohen, daraus gewonnenen Krystalle
1	Benzol-Pentan (1:8) . .	—	—
2	Benzol-Pentan (1:2) . .	6 mg	—
3	Benzol-Pentan (1:1) . .	81 mg	Rauten, Smp. 165—166°
4	Benzol	154 mg	Gallerte, Smp. 175—180°
5	Benzol	85 mg	Gallerte, Smp. 175—180°
6	Benzol	46 mg	Gallerte, Smp. 170—180°
7	Benzol-Äther (9:1) . . .	40 mg	—
8	Benzol-Äther (2:1) . . .	117 mg	Nadeln, Smp. 118—120°
9	Benzol-Äther (1:1) . . .	135 mg	Nadeln, Smp. 120—122°
10	Äther	97 mg	Nadeln, Smp. 118—120°
11	Äther	48 mg	—
12	Äther	20 mg	—
13 -15	Chloroform 300 cm³ . .	180 mg	farbige Anteile

Die Fraktion 3 gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan etwa 50 mg farbloser Rauten vom Smp. 165°. Diese gaben bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem gleich hoch schmelzenden Allopregnan-diol-(3β,17α)-diacetat (III), dessen Herstellung als Vergleichsmaterial weiter unten beschrieben ist. Dieses Produkt dürfte als Verunreinigung bereits im verwendeten Ausgangsmaterial (II) enthalten gewesen sein.

Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-triacetat (XII). Die Fraktionen 4—6 gaben nach Lösen in Äther, starkem Einengen und Zusatz von Pentan auch nach Animpfen mit reinen Krystallen leicht Gallerten, die erst nach längerem Stehen, schneller beim Erwärmen, Krystalle abschieden. Zweckmässiges, vorsichtiges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan gab in dieser Weise 100 mg farbloser Blättchen oder flacher Nadeln, die nach Sintern ab 173° bei 178—180° schmolzen. Sie wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 165—175° Badtemperatur sublimiert und dann nochmals wie oben umkrystallisiert. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15}$ 12,8° ± 5°; $[\alpha]_{5461}^{15} = -18{,}9° \pm 5°$ (c = 0,353 in Aceton).

3,570 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0{,}05° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{15} = -0{,}07° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,018 mg Subst. gaben 12,545 mg CO_2 und 3,830 mg H_2O

$C_{27}H_{40}O_7$ (476,59) Ber. C 67,96 H 8,46%

Gef. „ 68,23 „ 8,54%

Das Produkt reduzierte, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur deutlich, aber schwächer als Desoxy-corticosteron-acetat.

Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,17,21) (XIa). Die Fraktionen 8—10 wurden mehrmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert und gaben 110 mg farbloser, derber Nadeln vom Smp. 120—121° (die Mutterlaugen wurden direkt der Oxydation unterworfen). Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = -31{,}5^0 \pm 4^0$; $[\alpha]_{5461}^{15} = -38{,}5^0 \pm 4^0$ (c = 0,571 in Aceton).

5,780 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = -0{,}18^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{15} = -0{,}22^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,487 mg Subst. gaben 11,150 mg CO_2 und 3,570 mg H_2O

$C_{27}H_{42}O_7$ (478,61) Ber. C 67,75 H 8,85%

Gef. „ 67,80 „ 8,90%

Die Substanz reduzierte, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung nicht; das Produkt gibt mit dem Triacetat (VIa), das denselben Schmelzpunkt und auch ungefähr dieselbe spez. Drehung besitzt, bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Die zwei isomeren Triacetate (XIa) und (VIa) lassen sich bisher nur durch die Einwirkung von Chromsäure voneinander unterscheiden (vgl. weiter unten).

Andere reine Stoffe wurden bei diesem Versuch nicht aufgefunden. Hingegen liess sich aus den amorphen Anteilen nach Oxydation mit Chromsäure und chromatographischer Trennung noch etwas reines (XII) gewinnen. Das Verhältnis der Reaktionsprodukte kann sich, ohne dass sich die dafür nötigen Bedingungen genau angeben lassen, auch ändern, sodass andere Produkte fassbar werden. Dies zeigt folgender

2. Versuch: 720 mg Diacetat (II) wurden genau gleich mit Osmiumtetroxyd umgesetzt und mit Chlorsäure gespalten. Erhalten wurden 650 mg braunes Spaltprodukt, das beim Lösen in wenig Äther 88 mg farbloser Nadeln abschied, die nach Umkrystallisieren aus Aceton-Pentan bei 160—162° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -18{,}6^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = -26{,}0^0 \pm 2^0$ (c = 0,907 in Aceton).

9,185 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = -0{,}15^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{18} = -0{,}21^0 \pm 0{,}02^0$

Durch chromatographische Trennung der Mutterlaugen liess sich noch eine weitere kleine Menge dieser Substanz isolieren. Sie wurde dabei mit Benzol-Äther-Gemischen von der Aluminiumoxydsäule eluiert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° gründlich getrocknet.

5,008 mg Subst. gaben 12,575 mg CO_2 und 4,04 mg H_2O

$C_{25}H_{40}O_6$ (436,57) Ber. C 68,76 H 9,23%

Gef. „ 68,68 „ 9,26%

Es handelt sich somit um ein Allopregnan-tetrol-diacetat, möglicherweise um eines der Diacetate (IXa) oder (IXb). Die Oxydation einer Probe mit Chromsäure lieferte nämlich fast ausschliesslich Neutralprodukte, aus denen sich Krystalle vom Smp. 90—105° isolieren liessen. Durch alkalische Verseifung derselben wurde ein in Nadeln krystallisierendes Neutralprodukt erhalten, das bei 170—174° schmolz, aber leider verloren ging, bevor die Mischprobe ausgeführt werden konnte. Die Schmelzpunkte deuten aber auf Androstanol-(3β)-on-(17) und sein Mono-acetat hin.

Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X). 200 mg der oben genannten harzigen Mutterlaugen wurden zur partiellen Acetylierung in 1,25 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 65 mg Pyridin und 72 mg Essigsäure-anhydrid vermischt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über 6 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 50 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Gewicht des Eindampfrückstands	Smp. der rohen, daraus gewonnenen Krystalle
1	Benzol-Pentan (1:9) . .	—	—
2	Benzol-Pentan (1:4) . .	—	—
3	Benzol-Pentan (1:2) . .	Spur	—
4	Benzol-Pentan (1:1) . .	wenig	Öl
5	Benzol-Pentan (1:1) . .	wenig	Öl
6	Benzol	56 mg	Öl
7	Benzol-Äther (9:1). . .	45 mg	Nadeln, Smp. 150—158°
8	Benzol-Äther (4:1). . .	wenig	Öl
9	Benzol-Äther (2:1). . .	wenig	Öl
10	Benzol-Äther (1:1). . .	13 mg	Öl
11	Äther.	Spuren	
12–14	Äther; Chloroform . . .		

Die Fraktion 6 liess sich nicht krystallisieren, ergab jedoch nach der Oxydation mit Chromtrioxyd krystallisiertes Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-triacetat (XII) vom Smp. 176—178° (Mischprobe).

Die Fraktion 7 lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan feine, zu Drusen vereinigte Nadeln, die bei 158—161° schmolzen. Die Substanz reduzierte, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur rasch und stark. Die spez.

Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = -55{,}7^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{19} = -66{,}7^0 \pm 2^0$ (c = 1,633 in Aceton).

16,533 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0{,}91^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{19} = -1{,}09^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht veränderte.

5,224 mg Subst. gaben 13,205 mg CO_2 und 4,080 mg H_2O

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,10 H 9,02%

Gef. „ 68,97 „ 8,74%

Wie durch Abbau (vgl. weiter unten) festgestellt wurde, handelt es sich um das Diacetat (X).

3. Versuch. Dieser Versuch diente zur Abklärung der Frage, ob sich die Ausbeute an (XII) steigern und die Aufarbeitung vereinfachen lässt, wenn man das rohe, partiell acetylierte Gemisch direkt mit Chromsäure oxydiert und erst hierauf trennt. Wie sich zeigte, ist dies nicht der Fall.

240 mg Diacetat (II) wurden mit Osmiumtetroxyd umgesetzt und mit Chlorsäure gespalten. Die resultierenden 240 mg rohes Gemisch wurden partiell, wie oben beschrieben, acetyliert und lieferten 265 mg rohes Acetylierungsgemisch. Dieses wurde in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 60 mg Chromtrioxyd in 3 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach starkem Einengen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der 208 mg wiegende Rückstand wurde chromatographisch getrennt. Als einziges, in krystallisiertem Zustand fassbares Produkt liess sich aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen eine Substanz gewinnen, die aus Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 252—256° krystallisierte. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -28{,}0^0 \pm 5^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = -33{,}7^0 \pm 6^0$ (c = 0,357 in Aceton).

3,609 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0{,}10^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{18} = -0{,}12^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,062 mg Subst. gaben 7,475 mg CO_2 und 2,42 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_8$ (520,64) Ber. C 66,76 H 8,52%

Gef. „ 66,62 „ 8,45%

Es handelt sich somit um ein Allopregnan-tetrol-tetracetat. 5 mg dieses Produkts wurden mit 1 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab ein Neutralprodukt, das aus Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 234—236° krystallisierte. Reacetylierung desselben mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur ergab das Ausgangsmaterial vom Smp. 252° (Mischprobe). Dieses wurde erneut zur Verseifung mit 1 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge im Bombenrohr 4 Stunden auf 120° erhitzt. Die Aufarbeitung gab nunmehr

ein Neutralprodukt, das aus Äther in Nadeln krystallisierte, die bei 262—265° schmolzen, also erheblich höher als die bekannten Allopregnan-tetrole (Va) und (Vb).

Allopregnan-triol-(3β, 17α, 21)-on-(20)-triacetat (XII) aus (XIa).

19 mg Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,17,21) (XIa) vom Smp. 120° wurden in 0,25 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,25 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 5 mg CrO_3) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die sich zunächst abscheidenden Gallerten verwandelten sich beim Stehen über Nacht in Nadeln, die bei 179—181° schmolzen. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Produkt (XII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3β, 17α-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XVIII) aus (XII).

20 mg Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-triacetat (XII) vom Smp. 179—181° wurden in 6 cm³ heissem Methanol gelöst, nach dem Erkalten mit 0,7 cm³ einer 5-proz. wässrigen Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde noch 1 cm³ Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum entfernt, die ausfallenden Krystalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie schmolzen bei 195—205°.

Das Verseifungsprodukt eines zweiten Ansatzes aus 70 mg (XII), das 3 Tage bei Zimmertemperatur verseift worden war, wurde aus Äther umkrystallisiert und gab 3 mg Körner vom Smp. 216—217°. Die Mutterlauge wurde mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid reacetyliert und lieferte das Ausgangsmaterial (XII) vom Smp. 179° zurück, woraus hervorgeht, dass die 17-ständige Acetylgruppe unter den angegebenen Bedingungen nicht verseift wird.

Das aus 20 mg (XII) erhaltene rohe Verseifungsprodukt wurde in 2 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 17 mg Perjodsäure in 0,1 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 1 cm³ Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die verbleibende Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherlösung wurden die sauren Anteile mit 2-n. Sodalösung entzogen und daraus mit Salzsäure freigesetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die verbliebenen sauren Anteile wurden zur völligen Verseifung mit 1 cm³ 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die üb-

liche Aufarbeitung ergab eine Säure, die aus Äther in farblosen Blättchen krystallisierte und nach einer Umwandlung bei etwa 240° unter geringer Zersetzung bei 261—265° schmolz. Die Säure wurde in absolutem Äther aufgeschlemmt, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und bis zur völligen Lösung geschwenkt. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Methylester krystallisierte in farblosen Nadeln und schmolz bei 209—211°. Die Mischprobe mit authentischem 3β,17α-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester[1]) vom Smp. 213° gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,20,21) (VIa) aus (XII).

90 mg Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-triacetat (XII) wurden in 8 cm³ Methanol gelöst, mit dem frisch aus 120 mg gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung[2]) bereiteten und mit Wasser und Methanol gründlich gewaschenen *Raney*-Nickel[3]) versetzt und in den Glaseinsatz eines Hochdruckrotierautoklaven gegeben. Nach Verdrängen der Luft wurde Wasserstoff auf 120 Atm. eingepresst und unter Rotieren auf 100° erhitzt, wobei der Druck auf 150—155 Atm. stieg. Es wurde 16 Stunden bei dieser Temperatur hydriert und anschliessend erkalten gelassen. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand 20 Minuten mit 2 cm³ 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Verseifungsprodukt wurde 16 Stunden mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,8 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und das so gewonnene rohe Acetylierungsprodukt (45 mg) chromatographisch nach der Durchlaufmethode getrennt. Aus den mit Benzol-Äther erhaltenen Eluaten wurden durch Umkrystallisieren aus Pentan 2 mg farbloser Nadeln erhalten, die bei 117—119° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,20,21) (VIa) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,20,21) (VIa) aus (XIa).

40 mg Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,17,20) (XIa) vom Smp. 120° wurden mit 1,25 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde die überschüssige Lauge durch Einleiten von Kohlendioxyd neutrali-

[1]) *K. Miescher, A. Wettstein*, Helv. **22**, 112 (1939).

[2]) Die benützte Legierung wurde uns von Herrn *M. Raney, Gilman Paint & Varnish Co.*, Chattanooga, Tenn., U.S.A., freundlichst zur Verfügung gestellt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

[3]) *L. Covert, H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

siert und das Methanol nach Zusatz von etwas Wasser im Vakuum völlig entfernt. Die ausfallenden Krystalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus wenig Methanol umkrystallisiert. Es wurden 24 mg farbloser Blättchen erhalten, die nach teilweiser Umwandlung bei 230° bei 242—245° schmolzen.

20 mg dieser Krystalle (Va) wurden mit 0,2 cm³ Essigsäureanhydrid und 0,3 cm³ absolutem Pyridin versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der in wenig Pentan gelöste Rückstand krystallisierte nach Animpfen mit (VIa) sofort. Die Krystalle schmolzen bei 119—121°. Die Mischprobe mit authentischem Allopregnan-tetrol-(3β,17α,20α,21)-triacetat-(3,20,21) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Allopregnan-diol-(3β,17α)-diacetat (III).

100 mg Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3β,17α)-diacetat[1]) wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 25 mg Platinoxyd versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Gasaufnahme verlief sehr rasch und war nach 20 Minuten völlig beendet, wobei die für 3 Mol berechnete Menge aufgenommen wurde. Nach Filtration wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Es schieden sich farblose, durchsichtige Rauten ab, die bei 165° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = -29{,}0° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -34{,}0° \pm 2°$ (c = 1,00 in Aceton).

10,128 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0{,}29° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{20} = -0{,}34° \pm 0{,}02°$

Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) aus (XIX).

700 mg Allopregnen-(20)-diol-(3β,17α)-monoacetat-(3) (XIX)[2]) wurden in 25 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 500 mg Osmiumtetroxyd in 5 cm³ Äther versetzt und 24 Stunden im Dunkeln stehen gelassen. Die Mischung färbte sich dabei braun und schied einen schwarzen Niederschlag ab. Hierauf wurden 100 cm³ Äther sowie eine Lösung von 1 g Kaliumchlorat in 10 cm³ Wasser und 1 cm³ 2-n. Schwefelsäure zugegeben und 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt, wobei starke Aufhellung eintrat. Dann wurde die wässrige Schicht abgelassen, die Ätherlösung einmal mit Wasser, einmal mit Sodalösung, viermal mit wenig eiskalter Natronlauge und schliesslich

[1]) *L. Ruzicka, K. Hofmann*, Helv. **20**, 1280 (1937).
[2]) *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).

noch viermal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 620 mg (aus den alkalischen Auszügen lässt sich die Osmiumsäure gewinnen).

Die 620 mg wurden in wenig Äther aufgenommen, wobei sich bald farblose Nadeln abschieden, die bei 204—206° schmolzen. Die Mutterlauge lieferte beim Stehen noch prismatische Krystalle vom Smp. 214—216°. Die Mischprobe der beiden gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Krystalle wogen zusammen 175 mg, die Mutterlaugen 445 mg.

Die vereinigten Krystalle (175 mg) wurden mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 2 cm³ absolutem Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 215 mg rohes Acetat, das über 6,5 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt wurde. Zum Nachwaschen dienten je 25 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand
1	Benzol-Petroläther (1:9) . . .	—
2	Benzol-Petroläther (1:2) . . .	—
3	Benzol-Petroläther (1:1) . . .	—
4	Benzol	Kryst. Smp. 172—180°
5	Benzol-Äther (95:5)	Kryst. Smp. 240—245°
6	Benzol-Äther (95:5)	Kryst. Smp. 240—243°
7	Benzol-Äther (9:1)	Kryst. Smp. 240—246°
8	Benzol-Äther (9:1)	Kryst. Smp. 154—240°
9	Benzol-Äther (4:1)	Kryst. Smp. 152—162°
10	Benzol-Äther (2:1)	Kryst. Smp. 146—160°
11	Benzol-Äther (2:1)	Spur
12	Benzol-Äther (1:1)	Spur
13—14	Äther	—
15—16	Chloroform-Methanol	—

Die Fraktion 4 gab aus Äther-Pentan zunächst eine Gallerte, aus der sich beim Stehen Nadeln vom Smp. 172—180° abschieden. Wahrscheinlich handelt es sich um das Triacetat (XII). Die Ausbeute betrug nur wenige mg.

Die Fraktionen 5—8 gaben aus Aceton-Äther Nadeln vom Smp. 242—244°. Dieses Produkt wurde nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 9 und 10 sowie die Mutterlauge der Fraktion 8 gaben zusammen aus Äther-Pentan Nadeln vom Smp. 160—162°, die, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur stark reduzierten und sich nach Mischprobe mit dem weiter oben beschriebenen Allopregnan-triol-(3 β,17 α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) als identisch erwiesen.

Die oben genannten Mutterlaugen (445 mg) wurden analog acetyliert und das rohe Acetylierungsgemisch (425 mg) chromatographisch

getrennt. Die mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben eine weitere Menge des Diacetats (X) vom Smp. 159—162°. Zusammen wurden 45 mg davon in reiner Form erhalten, entsprechend einer Ausbeute von etwa 6% (Analyse und Drehung vgl. weiter oben). Eine erhebliche Menge Material blieb bei beiden Chromatographien auf der Säule und war sogar mit Chloroform-Methanol nicht zu eluieren.

Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20) (XXI) und 3-Monoacetat.

45 mg Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) (X) vom Smp. 160—162° wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, mit 1,2 cm³ einer 5-proz. wässrigen Lösung von Kaliumhydrogencarbonat versetzt und 3 Tage bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde noch etwas Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum völlig entfernt, die ausgefallenen Krystalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt (44 mg) lieferte beim Umkrystallisieren aus Methanol-Äther 11 mg farbloser Prismen vom Smp. 195—197°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = -42{,}9^0 \pm 3^0$ (c = 0,653 in Aceton).

6,608 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{19} = -0{,}28^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss gewogen.

3,246 mg Subst. gaben 8,375 mg CO_2 und 2,680 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,52) Ber. C 70,41 H 9,24%

Gef. „ 70,37 „ 9,25%

Es handelt sich somit um ein Monoacetat, voraussichtlich das 3-Monoacetat. Das freie Oxyketon konnte bisher nicht in reiner Form erhalten werden, doch dürfte dies bei grösseren Versuchsansätzen gelingen.

Abbau von (XXI) zu 3β,17α-Dioxy-ätio-allo-cholansäure (XXII).

27 mg rohes Allopregnan-triol-(3β,17α,21)-on-(20) (XXI) (es wurden die Mutterlaugen der obgenannten 11 mg Krystalle verwendet) wurden in 1,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 30 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der wässrige Rückstand gründlich mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherschicht die sauren Anteile mit verdünnter Natronlauge entzogen, durch Zusatz von Salzsäure freigesetzt und in Chloroform aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 23 mg roher Säure. Diese wurde in üblicher

Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der Methylester schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 205—210°. Er wurde zusammen mit der Mutterlauge durch 16-stündiges Stehen mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der erhaltene acetylierte Ester aus Äther-Pentan umkrystallisiert und in Form langer, flacher Prismen erhalten, die bei 210—212° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem 3 β-Acetoxy-17 α-oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXIII)[1]) vom Smp. 213—214° gab keine Schmelzpunktserniedrigung[2]).

Pregnadien-(4, 20)-ol-(17 α)-on-(3)-acetat (XXIV) aus (XXVI).

3 g Pregnadien-(4,20)-ol-(17 α)-on-(3) (XXVI)[3]) wurden mit 15 cm³ absolutem Pyridin und 10 cm³ Essigsäure-anhydrid 5 Stunden unter Rückfluss gekocht (Feuchtigkeitsausschluss). Dann wurde die dunkelbraune Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 3,35 g und wurde über eine Säule von 100 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt.

Die mit Benzol-Pentan (1 : 2 und 1 : 1) sowie mit absolutem Benzol eluierten Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Pentan 1,5 g Pregnadien-(4,20)-ol-(17 α)-on-(3)-acetat (XXIV) in Form flacher Nadeln oder Platten, die bei 120—122° schmolzen. Die Mischprobe mit dem aus Pregnadien-(5,20)-diol-(3 β,17 α)-monoacetat-(17) (XXV) bereiteten Material (vgl. unten) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +82{,}7^0 \pm 3^0$ (c = 0,714 in Aceton).

7,223 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}59^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,182 mg Subst. gaben 14,730 mg CO_2 und 4,170 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_3$ (356,49) Ber. C 77,49 H 9,05%
Gef. „ 77,59 „ 9,01%

Aus den mit Benzol-Äther-Gemischen eluierbaren Anteilen wurden noch 0,5 g weniger reines Vinyl-testosteron-acetat vom Smp. 110 bis 120° gewonnen. Die mit absolutem Äther eluierten Anteile lieferten 0,5 g reines Ausgangsmaterial vom Smp. 139° (Mischprobe) zurück. Unter Berücksichtigung der letzteren betrug die Ausbeute somit 51%.

---

[1]) *K. Miescher, A. Wettstein*, Helv. **22**, 112 (1939).

[2]) Das für die Mischprobe verwendete Vergleichsmaterial verdanken wir Herrn Dr. *K. Miescher*, Basel.

[3]) *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 597 (1938).

Pregnadien-(4,20)-ol-(17α)-on-(3)-acetat (XXIV) aus (XXV)[1]).

1,75 g Pregnadien-(5,20)-diol-(3β,17α)-diacetat[2]) vom Smp. 120° wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, mit 6 cm³ 10-proz. wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und nach völliger Entfernung des Methanols mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Beim Stehen krystallisierten 1,4 g des Monoacetats in langen Nadeln, die nach dem Waschen mit Pentan und Trocknen im Vakuum bei 171—174° schmolzen. Die Mutterlaugen lieferten durch weiteres Einengen noch 0,2 g Krystalle vom Smp. 169—173°. Zur Analyse wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Die Probe schmolz dann bei 172—174°. Sie wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet, gelangte jedoch erst viel später zur Verbrennung und wurde vor dieser nicht mehr nachgetrocknet, was den zu tiefen C-Wert veranlasst haben dürfte.

5,004 mg Subst. gaben 14,06 mg CO_2 und 4,20 mg H_2O

$C_{23}H_{34}O_3$ (358,51) Ber. C 77,20 H 9,57%

Gef. „ 76,70 „ 9,37%

Eine Probe dieses Produkts wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur reacetyliert, wobei wieder das Diacetat vom Smp. 120—121° erhalten wurde. Es liegt somit das gesuchte 17-Monoacetat (XXV) vor.

1,4 g des Monoacetats (XXV) vom Smp. 171—174° wurden mit 40 cm³ trockenem Aceton, 3 g Aluminium-tert. butylat und 100 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden unter Rückfluss gekocht (Feuchtigkeitsausschluss). Hierauf wurde im Vakuum stark eingeengt, mit Äther in einen Scheidetrichter gespült, mit konz. Seignettesalz-Lösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkrystallisieren aus Äther-Pentan lieferte etwas unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 172—174°. Die gut getrocknete Mutterlauge (840 mg) wurde nach der Durchlaufmethode über eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Pentan (1 : 1) sowie mit absolutem Benzol eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 400 g farbloser, flacher Nadeln oder Blättchen vom Smp. 120 bis 122°.

Die mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten noch 50 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 170—172°.

Das bei 120—122° schmelzende Produkt zeigte eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{20} = +82{,}6° \pm 3°$ (c = 1,975 in Aceton).

20 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = +1{,}63° \pm 0{,}02°$

[1]) Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. *C. Montigel* ausgeführt.

[2]) *L. Ruzicka, K. Hofmann*, Helv. **22**, 150 (1939).

Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Vergleichspräparat, das denselben Schmelzpunkt zeigte, gab keine Erniedrigung. Das in üblicher Weise bereitete Semicarbazon krystallisierte aus Methanol in Nadeln, die bei 218—221° schmolzen.

Versuch zur Bereitung von Pregnen-(4)-diol-(17α, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XXVIII).

In einer 500 cm³ fassenden Flasche mit eingeschliffenem Stopfen wurden 1,28 g Vinyl-testosteron-acetat (XXIV) vom Smp. 119—121° in 25 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 1 g Osmiumtetroxyd in 5 cm³ abs. Äther versetzt und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden 200 cm³ Äther, 25 cm³ Alkohol und die Lösung von 2 g Kaliumchlorat in 40 cm³ Wasser und 5 cm³ 2-n. Schwefelsäure zugegeben und das Ganze 4 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Nach dieser Zeit war die Ätherschicht klar und blassgelb gefärbt, die Wasserschicht war klar und farblos. NachTrennung im Scheidetrichter wurden die wässrigen Anteile noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Auszüge mehrmals mit eiskalter 2-n. Natronlauge, einmal mit wenig verdünnter Salzsäure und fünfmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Spaltungsprodukt (A) wog 1,08 g. Es reduzierte alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur momentan.

Eine Probe von 100 mg des Spaltprodukts (A) wurde bei Zimmertemperatur acetyliert. Das wie üblich aufgearbeitete Reaktionsgemisch lieferte jedoch auch nach chromatographischer Trennung keine krystallisierbaren Anteile.

Die restlichen 980 mg des rohen Spaltprodukts (A) wurden daher zur partiellen Acetylierung in 5 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 120 mg Essigsäure-anhydrid und 120 mg Pyridin versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wog das rohe, partiell acetylierte Produkt (B) 960 mg. Es reduzierte alkalische Silberdiamminlösung immer noch deutlich, jedoch schwächer als (A). Da Krystallisationsversuche negativ ausfielen, wurde die gesamte Menge (B) in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 10 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Gemisch färbte sich bald violett, und nach 3 Stunden war alle Chromsäure verbraucht, weshalb nochmals 10 cm³ derselben Chromtrioxydlösung zugesetzt und noch weitere 16 Stunden stehen gelassen wurde. Diesmal war ein Chromsäure-Überschuss nachweisbar, und das Gemisch wurde der üblichen Aufarbeitung unterworfen. Dabei wurden etwa 100 mg saurer Anteile isoliert, die nicht krystallisierten und die nicht weiter untersucht wurden. Der Neutralteil, der das gesuchte Produkt (XXVIII) enthalten sollte, wog 730 mg; er reduzierte alka-

lische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur rasch und stark. Zur Trennung wurde über eine Säule von 22 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand: Rohgew. und Art der Prod.	Eindampfrückstand: Redukt.-[1]) vermögen des Rohproduktes
1	Benzol-Pentan (1:9) . .	—	
2	Benzol-Pentan (1:4) . .	—	
3	Benzol-Pentan (1:2) . .	17 mg, daraus Nadeln Smp. 119–121°	±
4	Benzol-Pentan (1:1) . .	48 mg, daraus Nadeln Smp. 119–121°	
5	Benzol	65 mg, daraus Nadeln Smp. 119–121°	±
6—7	Benzol	72 mg Syrup	+
8	Benzol-Äther (4:1)		
9	Benzol-Äther (2:1) . .	90 mg Syrup, daraus wenig Blättchen, Smp. 260–265°	+
10	Benzol-Äther (1:1)		
11—16	Äther	65 mg Syrup, daraus Blättchen 250–265°	
17—18	Chloroform	Wenig dunkles Harz	
19—20	Chloroform-Methanol(1:1)	Wenig dunkles Harz	

Die Fraktionen 3—5 lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose Nadeln vom Smp. 119—121°, die sich nach Mischprobe als identisch mit dem Ausgangsmaterial (XXIV) erwiesen.

Die Fraktionen 8—16 lieferten durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 5 mg Blättchen vom Smp. 260—265°. Die Mischprobe mit dem bei 265—268° schmelzenden Produkt aus (XXVI) (vgl. weiter unten), dessen Analysenwerte ungefähr auf die Formel $C_{23}H_{32}O_5$ passen, gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Ausser dieser geringen Menge konnten keine anderen Krystalle mehr erhalten werden.

Versuche zur Bereitung von Pregnen-(4)-diol-(17α, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XXVII).

1,2 g Pregnadien-(4,20)-ol-(17α)-on-(3) (XXVI)[2]) vom Smp. 142 bis 143° wurden in einer Flasche mit Glasstopfen in 200 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 1 g Osmiumtetroxyd in 10 cm³ absolutem Äther versetzt und 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei Braunfärbung und Abscheidung eines graubraunen Niederschlages eintrat. Hierauf wurde (in das gleiche Gefäss) die Lösung von 2 g Kaliumchlorat in 50 cm³ Wasser und 4 cm³ 2-n.

[1]) Zur Bestimmung des Reduktionsvermögens wurde eine kleine Menge Substanz in wenig Methanol gelöst und mit frisch bereiteter, stark alkalischer Silberdiamminlösung versetzt. Als positiv gilt, wenn nach etwa zwei Minuten bei Zimmertemperatur Schwarzfärbung eintritt.

[2]) *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl,* Helv. **21**, 597 (1938).

Schwefelsäure gegeben und das Ganze 2½ Stunden auf der Maschine geschüttelt. Nach Trennung der Schichten wurden die wässrigen Anteile noch mehrmals gründlich mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen mit verdünnter Sodalösung sowie dreimal mit stark gekühlter wässriger Natronlauge, schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. (Aus den alkalischen Auszügen lässt sich Osmiumsäure regenerieren.)

Der Eindampfrückstand (0,97 g) wurde mit 8 cm³ absolutem Pyridin und 6 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,09 g rohes Acetat, das über eine Säule von 32 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen dienten je 100 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand
1	Benzol-Petroläther (1:4) . . .	—
2	Benzol	Spuren
3	Benzol	Nadeln, Smp. 135—148°
4	Benzol	Nadeln, Smp. 137—150°
5	Benzol	Nadeln, Smp. 135—150°
6	Benzol	Syrup
7	Benzol	Spuren
8	Benzol-Äther (4:1)	Syrup
9	Benzol-Äther (1:1)	Syrup
10	Äther	Syrup
11	Äther	Blättchen Smp. 210—250°
12	Äther	Blättchen Smp. 235—265°
13	Äther	Wenig Syrup
14	Äther	Spuren
15	Chloroform-Methanol (1:1) . .	Dunkle Verunreinigungen

Die Fraktionen 3—5 lieferten aus Äther-Pentan 51 mg (ca. 4%) Nadeln vom Smp. 145—151°, der durch mehrmaliges Umkrystallisieren auf 149—151° gebracht werden konnte.

Die Fraktionen 11—12 gaben aus Aceton 20 mg kleiner, rechteckiger Blättchen, die den Smp. 265—268° zeigten. Die anderen Fraktionen blieben amorph. Einige zeigten gegen Silberdiamminlösung starkes Reduktionsvermögen. Eine grosse Menge Material blieb in der Säule haften.

Substanz vom Smp. 149—151°. Diese Substanz krystallisiert aus Äther-Pentan in Nadeln oder kleinen Prismen. Trotz mehrmaligem Umkrystallisieren war es fast nicht möglich, einen scharfen

Schmelzpunkt zu erreichen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = +13{,}4^0 \pm 2^0$ (c = 0,821 in Aceton).

8,308 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0{,}11^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

5,396 mg Subst. gaben 15,825 mg CO_2 und 4,34 mg H_2O

$C_{20}H_{26}O_2$	(298,41)	Ber. C 80,50	H 8,78%
$C_{20}H_{28}O_2$	(300,42)	Ber. „ 79,98	„ 9,39%
		Gef. „ 80,03	„ 9,00%

Möglicherweise liegt somit das bisher noch unbekannte 17-Formyl-androstadien-(1,16)-on-(3) vor. Die Substanz reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur innerhalb 2 Minuten. Das U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigt eine starke Bande mit einem Maximum bei 241 mμ und log ε = 4,22 (ber. auf M = 298)[1]), was mit dem Vorliegen von 2 Konjugationen nur knapp verträglich wäre.

Sublimationsversuch. 25 mg der Substanz vom Smp. 145 bis 151° wurden im Molekularkolben bei 0,02 mm auf 130—170° Badtemperatur erhitzt. Dabei wurde nur ein sehr geringes Sublimat erhalten (3 mg), das nach Krystallisation aus Äther-Pentan den Smp. 154—156° zeigte und bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Die Hauptmenge des zur Sublimation angesetzten Materials blieb im Kolben zurück, wo es zu einer glasigen Masse erstarrte. Sie wurde in wenig Aceton gelöst und mit Pentan versetzt, wobei nach kurzem Stehen sechseckige Blättchen vom Smp. 270—273° krystallisierten, die bei der Mischprobe mit dem Produkt vom Smp. 265—268° eine starke Erniedrigung gaben und alkalische Silberdiamminlösung auch nach leichtem Wärmen nicht reduzierten.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,156 mg Subst. gaben 12,225 mg CO_2 und 3,39 mg H_2O

$C_{20}H_{26}O_2$	(298,41)	Ber. C 80,50	H 8,78%
$C_{20}H_{28}O_2$	(300,42)	Ber. „ 79,98	„ 9,39%
		Gef. „ 80,30	„ 9,13%

Es handelt sich demnach wahrscheinlich um eine polymere Form des Ausgangsproduktes vom Smp. 150°.

Abbau-Versuch. 27 mg der Substanz vom Smp. 149—151° wurden in 2 cm³ Methanol gelöst, mit 0,6 cm³ einer 5-proz. wässrigen Lösung von Kaliumhydrogencarbonat versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von wenig Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark

[1]) Wir verdanken diese Messung Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich.

eingeengt und mit Pentan versetzt, wobei sich Nadeln abschieden, die bei 151—154° schmolzen. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 142—150°, zeigte somit keine eindeutige Erniedrigung.

Das gesamte Verseifungsprodukt (25 mg) wurde in 1,3 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 30 mg Perjodsäure in 0,2 cm³ Wasser 4 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab wenig neutrale und 15 mg saure Bestandteile. Die letzteren liessen sich nicht zur Krystallisation bringen. Der aus der rohen Säure in üblicher Weise mit Diazomethan bereitete Methylester liess sich auch nach Destillation im Hochvakuum nicht krystallisieren.

Substanz vom Smp. 265—268°. Die aus wenig Aceton in Blättchen krystallisierende Substanz zeigte die spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{14} = +58{,}4^0 \pm 4^0$ (c = 0,651 in Dioxan).

6,584 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{14} = +0{,}38^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

2,255 mg Subst. gaben 5,865 mg CO_2 und 1,75 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%
Gef. „ 70,98 „ 8,68%

Die Substanz reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur kaum, deutlich jedoch nach 5 Sekunden beim Erwärmen im Wasserbad. Sie zeigt keine Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure.

Verseifung und Abbau-Versuch. 17 mg der Substanz vom Smp. 265—268° wurden in 11 cm³ Methanol gelöst, mit 0,4 cm³ wässriger 5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zwei Tage bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte nach starkem Einengen und Zusatz von Pentan wenig kleiner, zu Rosetten vereinigter Nadeln vom Smp. 108—125°. Sie wurden mit der Mutterlauge vereinigt und das Ganze (13 mg) in 1 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 15 mg Perjodsäure in 0,1 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab nur eine Spur Neutrales, zur Hauptsache aber saure Produkte, die jedoch nicht zur Krystallisation zu bringen waren. Ebensowenig konnte der daraus mit Diazomethan bereitete Methylester in Krystallen erhalten werden.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. Ing. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Aart S. M. D. Prins und der Pauline H. C. geb. Driessen wurde ich, *Daniel August Prins*, am 13. März 1916 in Batavia (Niederländisch Ost-Indien) geboren. Hier besuchte ich auch die 1. Klasse der Primarschule, während ich meine weitere Schulbildung von 1923 bis 1933 in Haarlem (Holland) genoss, zuerst an der Primarschule und dann an der „Hoogere Burgerschool". Von 1933 bis 1935 war ich an der „Technische Hoogeschool", Delft, als Student der „Technologie" eingeschrieben. Im Herbst 1935 begab ich mich nach Zürich, wo ich im Frühjahr 1939 meine Studien als Dipl. Ing.-Chem. E. T. H. abschloss. Seither arbeitete ich in Basel im Pharmazeutischen Institut der Universität, wo ich mich unter Leitung von Prof. Dr. T. Reichstein mit der Ausführung der vorliegenden Dissertation beschäftigte.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika bei den Herren Professoren und Dozenten: E. Baur, C. Burri, Ch. Clerc, D. van Dantzig, R. Doerr, R. Eder, H. E. Fierz-David, M. Furter, W. v. Gonzenbach, A. Guyer, M. de Haas, A. J. Kluyver, W. Kummer, K. Meyer, C. J. van Nieuwenburg, P. Niggli, R. Parker, G. Pólya, T. Reichstein, L. Ruzicka, P. Scheffer, P. Scherrer, W. D. Treadwell, C. Zwikker.